



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica**

## **Estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos en combinación, para manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes hombres del servicio de hospitalización de Psiquiatría General del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins**

### **TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

### **AUTORES**

**Rosa Isabel FIGUEROA CALDERÓN**

**Estif Lenin NAVARRO PRADA**

### **ASESOR**

**María Rosario CARREÑO QUISPE**

**Lima, Perú**

**2016**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

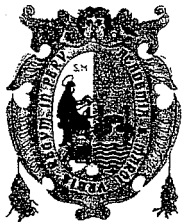
Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Figuerola R, Navarro E. Estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos en combinación, para manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes hombres del servicio de hospitalización de Psiquiatría General del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.

---



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
DECANATO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**“Estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos en combinación, para manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes hombres del Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

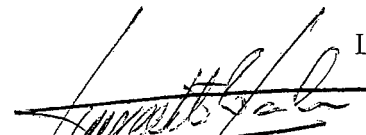
**ROSA ISABEL FIGUEROA CALDERÓN Y  
ESTIF LENÍN NAVARRO PRADA**

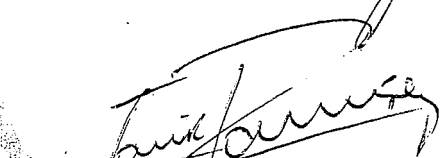
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

18 dieciocho Sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 22 de febrero del 2016

  
Mgtr. Luis Alberto Rojas Ríos  
Presidente

  
Mgtr. Francisco Javier María Ramírez Cruz  
Miembro

  
M.C. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez  
Miembro

  
Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa  
Miembro

ISO 9001

BUREAU VERITAS  
Certification

Nº BR233265



**Dedicado a nuestras familias por su apoyo  
y comprensión a lo largo de todos  
nuestros años de estudio, ellos son lo más  
importante en nuestras vidas y la  
inspiración para alcanzar nuestras  
metas.**

Un agradecimiento especial a nuestra asesora:

Dra. Rosario Carreño Quispe

por su apoyo incondicional y valiosos

consejos durante el desarrollo

de esta tesis.

Un sincero agradecimiento a las personas que colaboraron durante la realización de esta tesis:

A los médicos del servicio de Salud Mental del HNERM, especialmente al Dr. Figueroa Pérez por su apoyo y consejos.  
A los farmacéuticos del Departamento de Farmacia del HNERM por el apoyo brindado.

## RESUMEN

La presente investigación, es un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal cuyo objetivo es analizar la utilización de las combinaciones de medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de la Esquizofrenia de tipo paranoide en pacientes del Servicio de Psiquiatría General del HNERM del periodo Enero 2013 – Agosto 2013, e identificar las posibles desviaciones en su uso. Se seleccionó una muestra de 125 pacientes varones, los cuales presentaban edades de entre 18 a 78 años que fueron internados en el servicio de hospitalización de Psiquiatría General y cuya prescripción farmacológica fue de 2 o más antipsicóticos. Para este estudio, se emplearon documentos como historias clínicas, reportes de farmacia e informática, como fuentes necesarias para el análisis de información de la muestra de pacientes, así como la evaluación de las prácticas de prescripción, consumo y consecuencias del tratamiento. El estudio logró analizar características sociodemográficas, de la morbilidad y de los hábitos de prescripción en la muestra de pacientes con esquizofrenia paranoide, logró identificar las causas de los reingresos de los pacientes por recaídas. Asimismo, se logró identificar que las prescripciones en su mayoría no se basan en guías clínicas, si no en el juicio experto de los profesionales de salud y que en el 81% de las prescripciones se administran a dosis adecuadas. La risperidona es el antipsicótico consumido en mayor cantidad, de acuerdo a su DDD establecida por la OMS en la etapa de tratamiento. Entre el 70% y 90% de los pacientes reciben polifarmacia en relación a todos los pacientes hospitalizados en el servicio, en los cuales los antipsicóticos tienen buena eficacia en controlar los síntomas negativos y positivos. Los resultados de adherencia y buena respuesta al tratamiento (68% y 65% de los casos, respectivamente) se correlacionan con un adecuado esquema de prescripción y el 4,8% de pacientes ha generado reacciones adversas y 72% de los pacientes podrían desarrollar interacciones farmacológicas, que ya han sido descritas por la bibliografía científica.

**Palabras clave:** esquizofrenia paranoide, tratamiento, antipsicóticos, utilización de medicamento

## **ABSTRACT**

This research is a descriptive, cross-sectional and retrospective study whose aim is to analyze the utilization of antipsychotic's combination for treatment of paranoid schizophrenia of patients of Mental Health Eduardo Rebagliati Martins Hospital for the period January 2013 - August 2013, and identify possible deviations in use. A sample of 125 male patients was selected, which had ages between 18 to 78 years who were hospitalized in the Service of General Psychiatry. Their drug prescriptions were 2 or more antipsychotics. For this study, documents as medical records, reports and pharmacy informatics as sources of information needed to characterize the patient sample and the evaluation of prescription practices, consumption and consequences of treatment were used. The study was able to characterize paranoid schizophrenia in the population studied and also was able to identify the causes of readmissions of patients relapsing. We identified that the requirements mostly not based on clinical guidelines, but in the expert judgment of health professionals and in 81 % of prescriptions are administered on appropriate doses. The levomepromazina is the drug most commonly prescribed and the antipsychotic risperidone is consumed in greater amounts, according to the DDD established by WHO in the treatment stage. Between 70% and 90 % of patients receiving polypharmacy in relation to all patients admitted to the service, in which antipsychotics have good efficacy in controlling negative and positive symptoms. The results of adherence and good response (68% and 65 % of cases, respectively) correlate to treatment with a suitable scheme prescription and only in 4.8% of patients have resulted in adverse reactions and 72 % of patients may develop drug interactions and has been described by the scientific literature.

**Key words:** schizophrenia paranoid, treatment, antipsychotics, utilization of medicines



## **ÍNDICE**

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>07</b>
<b>II. GENERALIDADES</b>	<b>10</b>
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>24</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>61</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>92</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	<b>94</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>95</b>
<b>IX. ANEXOS</b>	<b>100</b>

## **I.INTRODUCCIÓN**

La esquizofrenia es una enfermedad grave no sólo por su cronicidad y los estados alterados que pueda manifestar el paciente en su fase aguda, sino también por la discapacidad permanente que genera dicha enfermedad, más aún si esta no se trata adecuadamente.

Esta discapacidad puede ser evidenciada a nivel funcional, psicosocial y laboral ya que los pacientes presentan disminución de sus habilidades sociales, en la capacidad de relacionarse con otras personas. La habilidad cognoscitiva también se ve afectada por lo que el individuo no es capaz de aprender y conocer los aspectos básicos que se requieren para el adecuado desempeño laboral, social y académico.

Se conoce que esta enfermedad afecta al 1% de la población mundial y se calcula que más de 300 mil peruanos padecen esquizofrenia (según información publicada por el Ministerio de Salud del Perú en el 2010), pero que por sus características no es bien comprendida por la población en general.

En 1976 la OMS estimaba que aproximadamente 400 millones de personas en el mundo, tenían un grado de incapacidad, debido a la enfermedad mental que padecían, o a sus secuelas. En 1996, el Banco Mundial mostraba un alto índice de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) relacionado con esquizofrenia, encontrando que para América Latina y el Caribe, los años de vida perdidos y vividos con discapacidad, ajustados por la severidad de dicha discapacidad, se incrementaría en un 22,1% durante los próximos años hasta el 2020, llegando para dicha fecha a los 1,9 millones de años de vida ajustados por discapacidad causados por la esquizofrenia, sólo en América Latina y el Caribe. Para igual periodo en el mundo en general, se verá crecer la cantidad de años de vida

ajustados por discapacidad en un 18.6% hasta sumar la cifra de 17,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad.

Dado el enorme impacto ejercido por los psicofármacos en la terapéutica actual en psiquiatría, además del permanente desarrollo de drogas potentes, ha aumentado el riesgo de un inadecuado manejo de la terapéutica.

La organización mundial de la Salud (OMS) reconoce la importancia de los Estudios de Utilización de Medicamentos para establecer una política nacional de medicamentos, como una herramienta valiosa para las autoridades sanitarias, ya que permite observar el uso de los fármacos a través del tiempo e identificar problemas potenciales de su uso.

En el Servicio de Psiquiatría General del HNERM, la gran mayoría de pacientes hospitalizados tienen diagnósticos de Esquizofrenia principalmente del tipo paranoide, estos pacientes reingresan con mayor frecuencia que pacientes con otros diagnósticos. Adicionalmente, si estos pacientes crónicos no llegan a ser controlados con tratamiento ambulatorio, se prescriben tratamientos que combinan diferentes antipsicóticos atípicos, con riesgo de prescripción excesiva tanto en dosis como en tipos de agentes antipsicóticos (politerapia).

Se plantea el presente estudio de utilización de medicamentos antipsicóticos para generar los conocimientos que faciliten soluciones a las dificultades encontradas, por lo que se realizará un análisis retrospectivo con los siguientes objetivos:

**Objetivo General:**

- Analizar la utilización de las combinaciones de medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de la Esquizofrenia de tipo paranoide en pacientes del Servicio de Psiquiatría General del HNERM.

## **Objetivos Específicos:**

1. Caracterizar la población en estudio.
2. Identificar características de la morbilidad en pacientes con Esquizofrenia de tipo paranoide: tiempo de diagnóstico, tiempo de enfermedad, tiempo de hospitalización y frecuencia de reingresos.
3. Describir los hábitos de prescripción médica de estos medicamentos tomando en cuenta: la polifarmacia de medicamentos antipsicóticos, los esquemas de tratamiento utilizados (dosis e intervalos de dosificación), la relación diagnóstico - tratamiento de medicación coadyuvante (fármacos no antipsicóticos), teniendo como referencia bibliográfica los insertos de los medicamentos que han sido aprobados por la FDA.
4. Determinar la cantidad consumida de medicamentos antipsicóticos utilizados en el Servicio de Psiquiatría General del HNERM para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de tipo paranoide.
5. Determinar las consecuencias de la utilización de combinaciones de medicamentos antipsicóticos, considerando los resultados de la farmacoterapia, cambios de terapia, efectos indeseables producidos durante el tratamiento y las potenciales interacciones medicamentosas, así como, la adherencia del paciente al tratamiento.

## **II. GENERALIDADES**

### **2.1. ESQUIZOFRENIA PARANOIDE:**

La esquizofrenia es el tipo más frecuente de esquizofrenia en la mayor parte del mundo. Según la décima versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10) su código es F20.0<sup>1</sup>.

La esquizofrenia es un trastorno cerebral crónico, severo e incapacitante que ha afectado a las personas a lo largo de la historia.

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan, en general, por distorsiones fundamentales y típicas del pensamiento y de la percepción, junto con una afectividad inadecuada o embotada<sup>2</sup>.

Los síntomas de la esquizofrenia paranoide se clasifican en tres categorías principales: síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas de psicopatología general, clasificación que es utilizada en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo o PANSS (por su nombre en inglés: The Positive and Negative Syndrome Scale).

#### **Síntomas positivos**

Los síntomas positivos son comportamientos psicóticos que no se ven en personas sanas. Las personas con síntomas positivos frecuentemente “pierden contacto” con la realidad. Estos síntomas pueden aparecer y desaparecer, a veces son intensos y otras veces casi imperceptibles; dependiendo si el individuo está recibiendo tratamiento o no. Los síntomas positivos incluyen<sup>3</sup>:

- Delirios
- Desorganización conceptual
- Conducta alucinatoria
- Excitación
- Grandiosidad

- Susplicacia / perjuicio
- Hostilidad

### **Síntomas negativos**

Los síntomas negativos se asocian con la interrupción de las emociones y los comportamientos normales. Estos síntomas son más difíciles de reconocer como parte de este trastorno, ya que muchas veces se confunden con los de la depresión u otras condiciones. Estos síntomas incluyen<sup>1,2</sup> :

- Embotamiento afectivo
- Retracción emocional
- Pobre relación
- Retracción social, apatía pasiva
- Dificultad de pensamiento abstracto
- Falta de espontaneidad y fluidez de la conversación
- Pensamiento estereotipado

### **Síntomas de psicopatología general**

Al igual que los síntomas negativos, estos síntomas son difíciles de reconocer como parte de este trastorno, ya que se comparten con otras enfermedades mentales. Estos síntomas incluyen<sup>1,2</sup> :

- Preocupaciones somáticas
- Ansiedad
- Sentimientos de culpa
- Tensión motora
- Manerismo y posturas
- Depresión
- Retardo motor
- Falta de colaboración
- Inusuales contenidos del pensamiento
- Desorientación

- Atención deficiente
- Ausencia de juicio e introspección
- Trastornos de la volición
- Control deficiente de impulsos
- Preocupación
- Evitación social activa

### **Fisiopatología de la enfermedad:**

No existe un factor etiológico único en la esquizofrenia, sino que su aparición depende de factores que afectan el genotipo y el fenotipo. En este sentido, se admite una predisposición genética a la adquisición de determinadas alteraciones de la estructura y el funcionamiento del sistema neuroendocrino que condicionan una vulnerabilidad al estrés. Se acepta también que el mecanismo de defensa que el niño adquiere desde su primera infancia en relación con las personas más significativas de su entorno no le permite modular, de forma más o menos adecuada, los estímulos exteriores. Los acontecimientos vitales estresantes se hallan contrarrestados por los mecanismos de apoyo comunitario (familia, redes sociales). Solo cuando sobrepasan a éstos se hace necesaria la intervención de los mecanismos de defensa que, si no son suficientes, obligan a entrar en acción a los sistemas biológicos de adaptación. Cuando una fragilidad heredada de estos sistemas biológicos les hace incapaces de contrarrestar los estímulos estresantes se produce la esquizofrenia.<sup>3</sup>

### **Factores genéticos**

Los primeros indicios de la heredabilidad de la esquizofrenia surgieron de los estudios de prevalencia que demostraron que, si el riesgo de padecimiento del trastorno es en la población general del 0.2 – 2 %, en los padres enfermos es del 2 – 12 %, en los hermanos (incluidos los gemelos dicigotos) del 8 – 18 % y en los gemelos monocigotos alcanza en algunas muestras el 86%. La concordancia entre hermanos no puede explicarse solo por la influencia de la supuesta acción educativa nociva similar de los padres puesto que la concordancia en los gemelos

monocigotos criados separados es muy elevada (77.6% en un estudio de Kallman). Sin embargo, el hecho en los criados conjuntamente (91.5%) subraya también la importancia cocausal de la interacción con los padres.

Las investigaciones genéticas parecen confirmar que la esquizofrenia es un trastorno poligénico. Estudios recientes que detectaban alteraciones en el brazo corto del cromosoma 5 (trisomía o polimorfismo) no ha podido ser reproducidos. Sin embargo, es sugestivo que el gen responsable de los receptores dopaminérgicos D1 se encuentre en el cromosoma 5.

#### Alteraciones encefálicas

Aunque algunos estudios son contradictorios, investigaciones post mortem han confirmado los hallazgos macroscópicos de una atrofia cerebral con preferencia frontal y, microscópicamente se han confirmado los hallazgos de diversos dimorfismos. In vivo se ha hallado, con tomografía computarizada y resonancia magnética, dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, aumento de los surcos corticales y atrofia cerebelosa que preceden a menudo a las alteraciones clínicas. Se ha descrito, con la práctica de resonancia magnética, la reducción del tamaño de los lóbulos frontales y del cuerpo calloso y también, el aumento del Septum pellucidum, pero estos hallazgos necesitan comprobaciones posteriores. Los estudios de circulación sanguínea regional con Xe 133 indican hipofunción de los lóbulos frontales en la esquizofrenia.

#### Alteraciones bioquímicas<sup>4</sup>

El descubrimiento que la administración de levodopa y anfetaminas (que aumentan la dopamina) agrava los síntomas de la esquizofrenia y que los neurolépticos, que mejoran cierto número de esos síntomas, antagonizan algunos de los efectos de la dopamina dio lugar a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Sin embargo, la ausencia de alteraciones en la concentración de monaminoxidasa (MAO) y metabolitos de la dopamina como el ácido homovalínico (HVA) hizo que se pensara en que la alteración (más que en la concentración de la dopamina) podría residir en la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Con todo, se observó también que en



distintos esquizofrénicos el comportamiento del sistema dopaminérgico era diferente en situación basal y tras la administración de un neuroléptico.

Existen cuatro vías dopaminérgicas, que son parte de la fisiopatología de la esquizofrenia, relevantes para entender tanto la fisiopatología de la enfermedad como la respuesta a la medicación y la aparición de efectos secundarios.

La actividad en cada una de estas vías tiene un conjunto único de efectos físicos, cognitivos y psicológicos.

**Vía nigroestriatal de la dopamina:** Es parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla los movimientos corporales. El bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en esta vía causa los desórdenes de movimientos corporales inducidos por medicamentos, así como la discinesia tardía. La deficiencia de dopamina así como el bloqueo de los receptores en esta vía pueden causar además acatisia y distonía.

**Vía mesolímbica de la dopamina:** La actividad dopaminérgica en esta vía induce psicosis y los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y delirios. Por lo que esta vía es un lugar de acción importante para los medicamentos antipsicóticos.

**Vía mesocortical de la dopamina:** Su rol en la esquizofrenia aún está en debate. Se piensa que la deficiencia de dopamina en esta vía es responsable de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

**Vía tuberoinfundibular de la dopamina:** Por esta vía se transmite dopamina desde el hipotálamo hasta la glándula hipófisis y ejerce influencia sobre ciertas hormonas, incluyendo la prolactina. Si la función normal de esta vía es obstruida, por ejemplo, por bloqueo de receptores D<sub>2</sub>, se expresan efectos como: la hiperprolactinemia, galactorrea, amenorrea y disfunción sexual, los cuales son efectos adversos observados en medicamentos antipsicóticos antagonistas de los receptores D<sub>2</sub>, ya que estos medicamentos bloquearían el paso normal de la dopamina por esta vía.

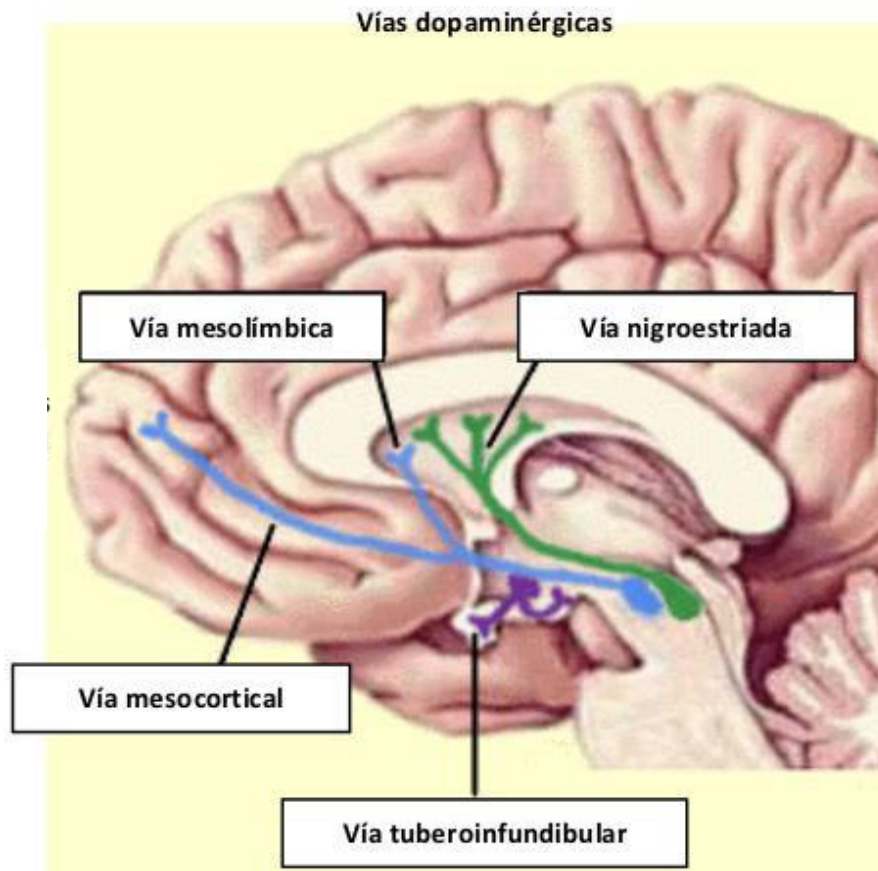


Figura N°1. Las cuatro vías dopaminérgicas en el encéfalo<sup>4</sup>

Actualmente, el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> está relacionado clínicamente con el control de los síntomas de tipo negativo y con la neutralización de los efectos extrapiramidales asociados al bloqueo dopaminérgico. Por lo que el mecanismo de acción de la mayoría de antipsicóticos atípicos tiene efectos antagonistas en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> <sup>5</sup>.

## **2.2 MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA PARANOIDE**

El tratamiento con antipsicóticos se utiliza en todas las fases de la esquizofrenia tipo paranoide, complementándose con intervenciones psicosociales en etapas posteriores (psicoterapia individual, rehabilitación cognitiva, habilidades sociales, etc.)<sup>6</sup>.

Los antipsicóticos son los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. El tratamiento conlleva una clara mejoría de su sintomatología en el 60% de pacientes, mientras que el 40% mejora poco, y de ellos, un 10% no mejora<sup>7</sup>.

Según la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente publicada por el Ministerio de Sanidad de España el año 2009, la intervención farmacológica dependerá de los estadios o fases de la esquizofrenia, los cuales son<sup>8</sup>:

- Fase aguda: se considera desde el primer contacto con el paciente en estado psicótico, en el cual se inician las primeras intervenciones, hasta el momento en el cual se logran las primeras mejorías producto del tratamiento.

**Tabla N° 1**  
**Características de la Intervención Farmacológica en la Fase Aguda**

OBJETIVOS	INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA	INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL
FASE AGUDA		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollar una relación de colaboración</li> <li>• Lograr control de síntomas más disruptivos</li> <li>• Estimular la utilización de núcleos sanos con que cuenta la personas</li> <li>• Garantizar la seguridad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar tratamiento con risperidona</li> <li>• Tratamiento parenteral en caso de riesgo de seguridad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo y contención emocional a la persona</li> <li>• Intervención en crisis a la familia</li> <li>• Psicoeducación inicial para el usuario y su familia</li> <li>• Apoyo a la familia para acceder a recursos sociales y de salud</li> </ul>

- Fase de estabilización: se considera el período en el cual se logra el control de la sintomatología aguda y de los trastornos conductuales más perturbadores, de tal forma de permitir una incorporación del individuo a su medio ambiente habitual.

**Tabla N° 2**

**Características de la Intervención Farmacológica en la Fase de Estabilización**

OBJETIVOS	INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA	INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL
FASE DE RECUPERACIÓN		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollar terapéutica</li> <li>• Potenciar fortalezas y habilidades de la persona</li> <li>• Mantener libre de síntomas positivos</li> <li>• Mantener máximo funcionamiento posible</li> <li>• Redefinición del proyecto de vida de la persona de acuerdo a expectativas realistas</li> <li>• Evitar efectos adversos</li> <li>• Potenciar las fortalezas de la familia para enfrentar la psicosis</li> <li>• Mantener integración de la persona en su medio natural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de resultados</li> <li>• Ajuste de dosis o cambio de antipsicóticos si es necesario</li> <li>• Medicación adjunta para mejorar respuestas o efectos colaterales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoeducación al usuario y a la familia</li> <li>• Evaluación y diagnóstico situacional</li> <li>• Evaluación de habilidades y capacitación de la persona</li> <li>• Intervenciones familiares</li> <li>• Intervenciones psicosociales grupales</li> <li>• Actividades para desarrollar relaciones y mantener integración en la comunidad</li> </ul>

- Fase de estabilidad: se considera el período en que se logra que el individuo alcance el mejor nivel de funcionamiento social e individual posible de acuerdo a sus potencialidades. Los objetivos de esta fase son optimizar los resultados sobre los síntomas propios de la enfermedad y manejar los posibles efectos colaterales del tratamiento. Además, se deben tratar los posibles efectos adversos del tratamiento. El cumplimiento de estos objetivos se potencia con intervenciones psicosociales.

**Tabla N° 3**

**Características de la Intervención Farmacológica en la Fase de Estabilidad**

OBJETIVOS	INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA	INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL
FASE DE RECUPERACIÓN		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restablecer funcionamiento a nivel previo al episodio psicótico</li> <li>• Mejorar calidad de vida</li> <li>• Disminuir riesgo de recaída</li> <li>• Consolidar integración en su medio natural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejo de efectos adversos tardíos</li> <li>• Reforzamiento de adherencia para tratamiento a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoeducación al usuario y a la familia</li> <li>• Intervenciones familiares</li> <li>• Intervenciones psicosociales grupales</li> <li>• Actividades para consolidar integración en la comunidad</li> </ul>

**A) TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN**

Los antipsicóticos de primera generación se clasifican en tres grupos según su potencia antipsicótica: a) alta potencia (como el haloperidol); b) potencia intermedia (como periciazina); c) baja potencia (como clorpromazina).<sup>6</sup>

Son eficaces para reducir la mayor parte de los síntomas de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, conductas extrañas), y en menor medida los síntomas

negativos (apatía, embotamiento afectivo, alogia, abulia), frente a los que son relativamente ineficaces.

Poseen un margen terapéutico de seguridad muy elevado por lo que las sobredosis raras veces son mortales si no se complican con problemas médicos preexistentes o por el consumo simultáneo de alcohol u otras medicaciones. En caso de sobredosis, la depresión respiratoria y la hipotensión son las que presentan mayor riesgo.

Entre los antipsicóticos de primera generación utilizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins tenemos: Clorpromazina, Haloperidol, Levomepromazina, Periciazina, Sulpirida y Trifluoperazina.

## **B) TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN**

La eficacia de la antipsicóticos atípicos en las recaídas de las psicosis a corto plazo es bien conocida. Recientemente, ensayos clínicos a largo plazo han indicado que los nuevos antipsicóticos podrían tener alguna ventaja sobre los antipsicóticos de primera generación para mantener la respuesta terapéutica y resultar más eficientes en la prevención de recaídas<sup>7</sup>.

Los efectos adversos de los nuevos medicamentos son menores o diferentes, pero no se ha conseguido su eliminación completa. Los síntomas extrapiramidales, que son los que más estrechamente se relacionan con el malestar del tratamiento por parte del paciente, han disminuido de manera muy significativa. La administración de antipsicóticos atípicos conlleva un riesgo elevado de síndrome metabólico, ya que puede provocar aumento de peso, hiperglucemia y alteraciones del metabolismo lipídico<sup>8</sup>.

Los antipsicóticos de segunda generación utilizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins son: Aripiprazol, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona y Ziprasidona.

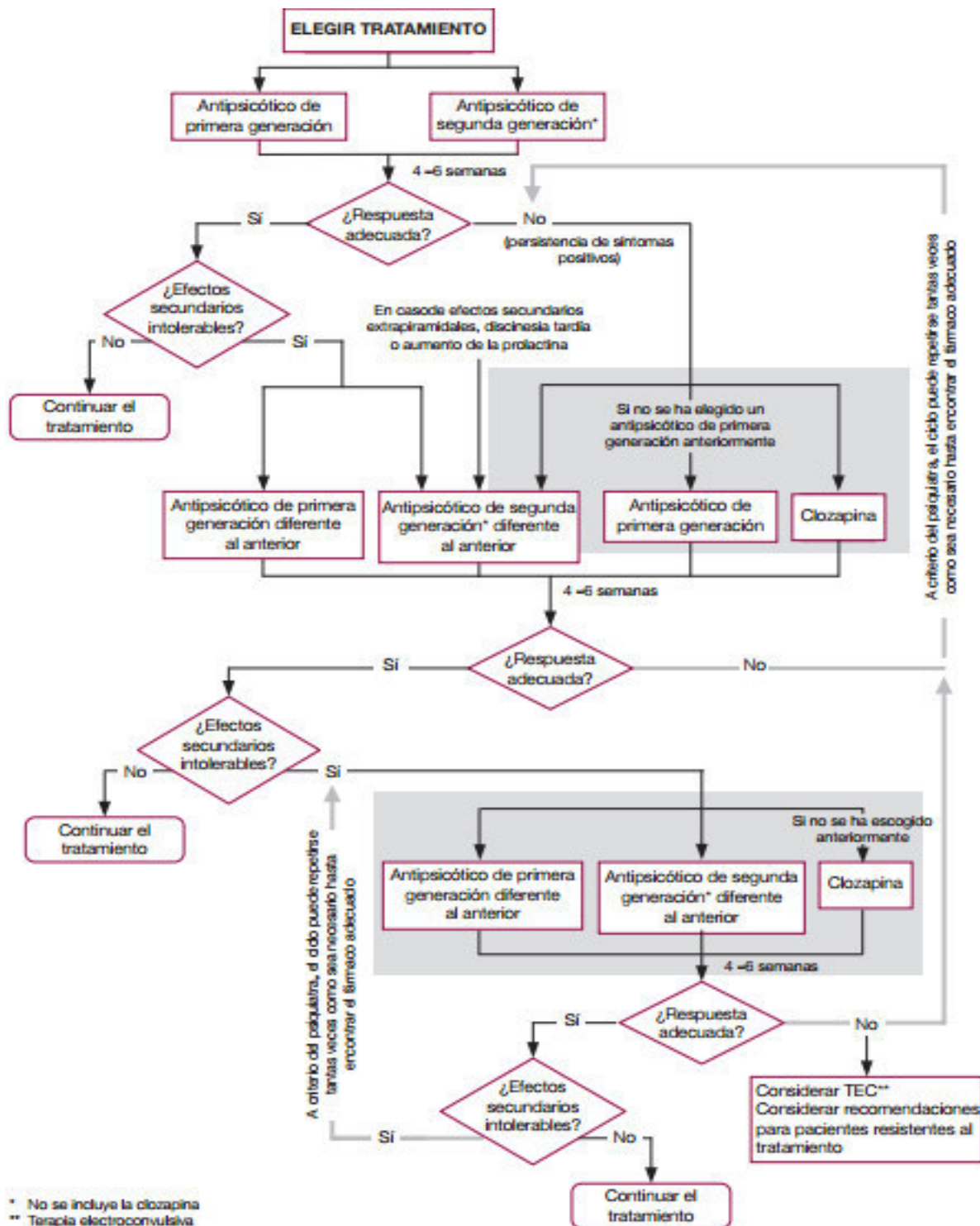
### **C) COMBINACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS**

La politerapia antipsicótica se refiere a la co-prescripción de más de un medicamento antipsicótico para un paciente individual. Encuestas de prescripción a nivel internacional ha identificado el uso relativamente frecuente y consistente de medicamentos antipsicóticos en combinación, usualmente en pacientes con esquizofrenia de larga data, con una prevalencia de hasta 50% en algunas instituciones médicas. Aunque esta práctica de prescripción es común, se necesita de más estudios clínicos que la sustenten.<sup>9</sup>

La justificación farmacológica de antipsicóticos en combinación incluye la búsqueda para lograr un mejor potencial terapéutico por la optimización del bloqueo de los receptores de dopamina D2, o estimular la actividad a través de una gama más amplia de receptores, en base a que ciertos receptores no dopaminérgicos, como el serotoninérgicos, glutamatérgicos y adrenérgicos, puede ser relevante en la patogénesis de los síntomas positivos y negativos característicos de la enfermedad.<sup>10</sup> Sin embargo, existe poca evidencia proveniente de ensayos clínicos que soporten estos conceptos.<sup>11</sup>

Según la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente publicada por el Ministerio de Sanidad de España, se recomienda elegir un tratamiento único como inicio de la intervención farmacológica, pudiéndose elegir entre un antipsicótico de primera generación o de segunda generación. No se indica una recomendación específica en el tratamiento combinado de antipsicóticos (Figura N° 2).<sup>6</sup>

**Figura N° 2**  
**Algoritmo de Intervención Farmacológica**



Referencia: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. AATRM 2009; 05: pág. 51.



Existen diferentes justificaciones clínicas que pueden inducir la utilización de antipsicóticos en combinación. Los médicos pueden adicionar un segundo antipsicótico con el fin de tratar un síntoma en particular, como la inestabilidad afectiva, ansiedad o insomnio, o para tratar síntomas particularmente complicados, como lo es la agresión persistente, para potenciar el efecto de un fármaco, para evitar dosis elevadas de uno de los medicamentos, etc.

En una revisión sistemática de 19 estudios aleatorizados, 15 de ellos fueron doble ciego, con 1214 participantes, una edad media de 33 años y una duración media del ensayo de 12 semanas, los resultados fueron muy heterogéneos, lo que no es por completo sorprendente ya que incluyeron diferentes combinaciones con estrategias muy diferentes y los estudios fueron a pequeña escala<sup>12</sup>. Lo que ejemplifica la poca información científica que se ha obtenido sobre la prescripción combinada de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide.

Una de las combinaciones de antipsicóticos más estudiadas es la prescripción clozapina- risperidona, esta combinación cuenta con información relevante que sugiere su uso, ya que con ella se obtiene mayor eficacia terapéutica, como se observó en un estudio clínico que comparó clozapina con una combinación de clozapina y risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento, donde 40 pacientes fueron estudiados en un periodo de 12 semanas y en quienes se vio una mejoría de los síntomas positivos y negativos de la enfermedad sin un incremento las tasas de agranulocitosis, aumentos de peso y convulsiones. Los autores concluyen que la “combinación parece ser segura y bien tolerada”, así como “mejora los síntomas, tanto positivos como negativos de la enfermedad”<sup>13</sup>.

#### **D) INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS**

Las reacciones adversas asociadas a su uso terapéutico más comunes son a nivel del sistema nervioso y los efectos adversos metabólicos y cardiovasculares<sup>14</sup>.

**Efectos adversos neurológicos:**

Son los más conocidos y su relevancia clínica es de tal magnitud que la búsqueda de nuevos antipsicóticos se ha dirigido a conseguir fármacos sin estos efectos adversos, en los que se incluyen:

- Síndrome neuroléptico maligno
- Convulsiones
- Sedación
- Síndrome anticolinérgico

**Efectos adversos cardio-metabólicos:**

Estos efectos adversos son muy prevalentes, tienen un impacto en la calidad de vida del paciente y se asocian a un pobre cumplimiento terapéutico:

- Cardiotoxicidad (alteraciones en el electrocardiograma)
- Hiperprolactinemia
- Diabetes
- Alteraciones lipídicas
- Aumento de peso

Por lo que en el año 2007, la DIGEMID emitió una alerta acerca de los medicamentos antipsicóticos atípicos titulada: “Hiperglicemia y Diabetes por el uso de Antipsicóticos Atípicos” en la cual solicita la adición de la información de seguridad en los insertos de los medicamentos: Olanzapina, Aripiprazol, Risperidona, Quetiapina, Clozapina y Ziprasidona, ya que existe el riesgo de desarrollar hiperglicemia y diabetes en los usuarios de antipsicóticos atípicos o de segunda generación<sup>15</sup>. Esta alerta proviene de la revisión realizada por la FDA a la información clínica de medicamentos antipsicóticos, por lo que se solicita la adición de esta información de seguridad como advertencia en los insertos.

### **Potenciales interacciones medicamentosas:**

Puede producirse numerosas interacciones farmacológicas que tengan efectos clínicos importantes en los pacientes que reciben tratamiento con medicación antipsicótica. Determinados antidepresivos heterocíclicos, la mayor parte de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), algunos beta-bloqueantes y la cimetidina pueden aumentar la concentración plasmática de antipsicóticos e incrementar los efectos adversos. Por otro lado, los barbitúricos disminuyen la concentración plasmática al inducir las enzimas del citocromo P450<sup>16</sup>.

Se han descritos interacciones farmacológicas con litio y los siguientes antipsicóticos: haloperidol, fenotiazinas, clozapina y risperidona (Anexo N° 3)<sup>17</sup>.

La carbamazepina también presenta interacciones medicamentosas, ya que disminuye la concentración plasmática al actuar sobre las enzimas del citocromo P450 con los siguientes antipsicóticos: clorpromazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona (Anexo N° 4)<sup>18</sup>.

Otra medicación coadyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide es el valproato de sodio, del cual se han descrito interacciones medicamentosas con la clozapina y la risperidona (Anexo N° 5)<sup>19</sup>.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

### **3.1. PARTE EXPERIMENTAL**

Se realizó el presente estudio de utilización de medicamentos para el manejo de la esquizofrenia tipo paranoide en pacientes varones del Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo enero - agosto 2013, específicamente sobre la utilización combinada de los medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia.

### **3.2. MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS**

Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, que se encuentra clasificado dentro de los estudios de utilización de medicamentos como estudio de prescripción- indicación y estudio cuantitativo de consumo, que evalúa la utilización de los medicamentos antipsicóticos en combinación. El procedimiento a seguir se detalla en el ítem 3.4.

### **3.3. FUNDAMENTOS**

#### **Materiales**

- Historias clínicas
- Ficha de recolección de datos (Anexo N° 1)
- Reporte de consumo de Farmacia del Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM, en el periodo enero 2013 a agosto 2013.
- Reporte de Informática del Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM, en el periodo enero 2013 a agosto 2013.
- Insertos de los medicamentos aprobados por la FDA.

## **Área de Estudio**

El estudio se realizó en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM, sala de varones.

## **Periodo de Estudio**

De Enero a Agosto del 2013.

### **• Muestra**

Pacientes varones con diagnóstico de esquizofrenia que recibieron tratamiento con antipsicóticos en combinación durante enero y agosto del 2013 en el servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

### **- Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de F20.0 o Esquizofrenia Paranoide según CIE-10 en la ficha de ingreso al servicio de Hospitalización de Psiquiatría General.
- Pacientes varones mayores de 18 años.
- Pacientes que en cuya ficha de ingreso indique que recibe tratamiento farmacológico con dos o más antipsicóticos.

### **- Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presenten diagnósticos que impidan identificar la esquizofrenia del tipo paranoide, por ejemplo: trastorno bipolar, trastornos esquizo-afectivos, retardo mental.
- Pacientes que estén incapacitados de poder ser entrevistados para la detallar los síntomas positivos, negativos y psicopatológicos de la evaluación PANNS (Positive and Negative Syndrome Scale), ya que presentan co-morbilidades que lo impiden, como: retardo mental, presentar

alguna enfermedad que los mantenga postrados, como infecciones severas, estar bajo los efectos de drogas, estar sedados, etc.

- **Muestra**

Se calculó la cantidad de pacientes que se necesitarían para el estudio, según la fórmula estadística de cálculo de muestras (referencia de la fórmula: Aguilar-Barojas, S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. Revista Salud en Tabasco. vol. 11, núm. 1-2, enero-agosto, 2005, pp. 333-338):

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$

Donde:

n= Tamaño de muestra

z=1,96 para el 95% de confianza

p= Frecuencia esperada del factor a estudiar

q= 1-p

B=Precisión o error admitido

Z= 1,96 (para 95% de confianza)

Ya que no se cuentan con estudios epidemiológicos sobre la frecuencia de la esquizofrenia paranoide frente a otros tipos de esquizofrenia, debemos asumir un 50% de probabilidad de encontrar este factor, así el tamaño de muestra es la mayor posible.

P= 0.50

Q= 0.50

B= 0.05 (ya que la confianza es del 95% o 0.95)

n= 384.16

Ya que el tamaño de muestra es superior a la población atendida en el mismo periodo en el Servicio de Hospitalización de Salud Mental, se utiliza la siguiente fórmula estadística para obtener una muestra menor pero igualmente

representativa (referencia de la fórmula: Aguilar- Barojas, S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. Revista Salud en Tabasco. vol. 11, núm. 1-2, enero-agosto, 2005, pp. 333-338):

$$\frac{1}{n'} = \frac{1}{n} + \frac{1}{N}$$

Donde:

n'= Tamaño de muestra necesario

n= Tamaño de la muestra según la primera de las fórmulas

N= Tamaño de la población

n= 384.16

N= 185 pacientes atendidos en el primer semestre del 2012 (dato histórico)

n'= 125 pacientes

Se determinó la muestra en 125 pacientes con la información requerida para el estudio y que recibieron combinaciones de antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia de tipo paranoide.

### **3.4. PROCEDIMIENTO**

- Se solicitó información al área de Informática del Departamento de Salud Mental del HNERM, acerca de la cantidad de ingresos al Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General en los periodos enero a agosto del 2013 y además del primer semestre del 2012 (como dato histórico), para obtener la cantidad de pacientes atendidos en un periodo similar y así obtener el tamaño de muestra.



- Se procedió a la búsqueda y revisión de las historias clínicas de pacientes dados de alta en el periodo enero- agosto del 2013 que cumplieran con los criterios de elegibilidad. La información respecto a cada paciente fue recogida de forma ordenada en las fichas de recolección de datos (Anexo N° 1). A partir de las historias clínicas se obtuvo la mayor parte de la información necesaria para el estudio, principalmente de la revisión de las epicrisis y fichas de ingreso de los pacientes.
- Se recurrió al servicio de Farmacia del Departamento de Salud Mental del HNERM, para obtener el reporte de consumo de farmacia de las cantidades consumidas por medicamento antipsicótico en el servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- Se entrevistó a los médicos tratantes, en búsqueda de mayor información de la eficacia de los medicamentos prescritos y los eventos adversos observados y potenciales, así como las razones para cambios de terapia y tratamientos coadyuvantes.
- Con toda la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Excel, los datos fueron ordenados de tal manera que permitió su análisis y posterior elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.
- Se utilizó el programa Excel 2010 para la elaboración de la base de datos y el posterior análisis de la información elaborando tablas y gráficos.

### **3. 5. Variables de Estudio**

#### **a) De las características demográficas**

- Edad

- Lugar de vivienda de los pacientes
- Estado civil

#### **b) De las características de la morbilidad en la muestra**

- Tiempo de diagnóstico: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de esquizofrenia paranoide hasta su última hospitalización.
- Tiempo de enfermedad: tiempo transcurrido desde la agudización de los síntomas psicóticos hasta el ingreso del paciente al Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General para su hospitalización.
- Tiempo de hospitalización: tiempo transcurrido desde que el paciente fue internado por última vez en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General hasta su alta.
- Frecuencia de Reingresos: tiempo transcurrido desde la anterior hospitalización hasta la última hospitalización.

#### **c) Del estudio de los hábitos de prescripción médica**

Se tomó como bibliografía de referencia los insertos aprobados por la FDA, en los cuales se indican los estándares de administración de los medicamentos.

- **Polifarmacia**

**Cantidad prescrita:**

Se evalúa la cantidad medicamentos antipsicóticos prescritos a la vez.

**Combinaciones de antipsicóticos más utilizadas:**

Se evalúa cuáles son las combinaciones de medicamentos más prescritas.

**Relación entre los medicamentos antipsicóticos:**

Se evalúa si las combinaciones prescritas cuentan con sustento científico de referencia, clasificándolas en:

- **Relación total:** Cuando la combinación ha sido estudiada y se cuenta con información científica que respalde su uso.
- **Relación parcial:** Cuando la combinación no ha sido estudiada ampliamente, lo que no permite llegar a una conclusión que respalde su uso.
- **Relación nula:** Cuando la combinación no ha sido descrita en estudios anteriores, por lo que no cuenta con información científica que respalde su uso.

- **Esquema de tratamiento**

#### **Dosificación**

Se evalúa las dosis utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia paranoide en la muestra de estudio y su correspondencia con las dosis diarias definidas recomendadas por la OMS:

- **Dosis adecuada:** corresponde a la dosis recomendada por la OMS.
- **Dosis inferior:** se dosificó una cantidad menor a la recomendada por la OMS.
- **Dosis superior:** se dosificó una cantidad mayor a la recomendada por la OMS.

#### **Intervalo de dosificación:**

Se evalúa si los intervalos entre cada dosis corresponden con la bibliografía de referencia (insertos aprobados por la FDA).

- **Intervalos de dosificación adecuados:** Si los intervalos de dosificación corresponden con la bibliografía de referencia.

- **Intervalos de dosificación más estrechos:** Si el intervalo de dosificación no corresponde con la bibliografía de referencia por tener menor duración.

- **Intervalos de dosificación más prolongados:** Si el intervalo de dosificación no corresponde con la bibliografía de referencia por ser más prolongado.

- **Relación diagnóstico – tratamiento:**

Ya que los medicamentos antipsicóticos tienen aprobada su indicación en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide, la relación diagnóstico – tratamiento se cumple totalmente.

Por lo que solo se estudiará la Relación diagnóstico - tratamiento en medicaciones que se utilizan como coadyuvantes en el tratamiento de síntomas específicos de la esquizofrenia paranoide, en tal caso se presentan tres situaciones:

- **Relación total:** Cuando la indicación para la cual se prescribe el medicamento contempla la utilización del mismo en el tratamiento de la esquizofrenia o de síntomas específicos de la enfermedad.

- **Relación parcial:** Cuando se ha estudiado la utilización del medicamento en pacientes con esquizofrenia y se presenta información a favor de su utilización pero ésta no es definitiva.

- **Relación nula:** Cuando no existe relación en la utilización del medicamento en los síntomas de la esquizofrenia paranoide.

#### **d) Del estudio cuantitativo de consumo**

- Número de pacientes con esquizofrenia paranoide que recibieron tratamiento combinado de antipsicóticos del total de pacientes con

esquizofrenia paranoide en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HERM en el periodo de enero a agosto del 2013.

- Unidades consumidas por medicamento antipsicótico en el periodo de enero a agosto del 2013, en el servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- La dosis diaria definida DDD, es una unidad de medida del consumo de medicamentos que recomienda el Grupo Colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) para su empleo en los estudios de Utilización de medicamentos, donde permite hacer estudios comparativos en el consumo. La DDD es la dosis diaria presunta promedio de mantenimiento para un medicamento usado en su indicación principal en adultos. El consumo se conocerá calculando el número de DDD según la fórmula:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de unidades consumidas durante el periodo estudiado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

e) **Del estudio de las consecuencias de la utilización**

- **Respuesta al tratamiento**

Se considera la descripción de los síntomas positivos, negativos y psicopatológicos de la enfermedad detallada en la evaluación de PANSS en la ficha de ingreso que desarrolla el médico tratante.

Además se tomará en cuenta la duración de la estancia en el Servicio de Hospitalización en Psiquiatría General del HNERM para determinar la respuesta al tratamiento.

Tomando en cuenta estos parámetros, se consideran tres resultados posibles:

- **Buena Respuesta:** Está referido a la mejora significativa de los rasgos de la enfermedad la cual se expresa como una mejoría clínica percibida por el médico tratante que permitirá dar de alta al paciente y continuar su tratamiento de forma ambulatoria. Además, de un tiempo de hospitalización igual o menor al promedio que presenta la muestra (menos o igual a 10 días).

- **Respuesta Intermedia:** Está referida a ligera mejoría en la enfermedad, ligeras variaciones o mejorías en los síntomas de la enfermedad, pero que no son significativos. Además de presentar una estancia mayor al promedio en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM (más de 10 días).

- **Mala Respuesta:** Está referida a la no mejoría de los síntomas de la enfermedad, lo que impide dar de alta al paciente. Además de presentar una estancia mucho mayor al promedio en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM (más de 20 días).

- **Adherencia al tratamiento:**

Se evalúa la adherencia del paciente al tratamiento, para lo cual se considera el relato de la historia clínica así como también, la cercanía de ingreso anterior al Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General del HNERM. Se clasifica la adherencia en:

- Buena adherencia: Está referida al cumplimiento adecuado del tratamiento farmacológico por parte del paciente. La historia clínica no relata incumplimientos en la toma de medicamentos además de presentar su

ingreso anterior al servicio en un tiempo mayor o igual al promedio de la muestra (mayor o igual a 23 meses).

- Mala adherencia: Está referida al cumplimiento inadecuado del tratamiento farmacológico por parte del paciente. La historia clínica relata incumplimientos en la toma de medicamentos además de presentar su ingreso anterior al servicio en un tiempo menor al promedio de la muestra (menor a 23 meses).

- **Seguridad del tratamiento:**

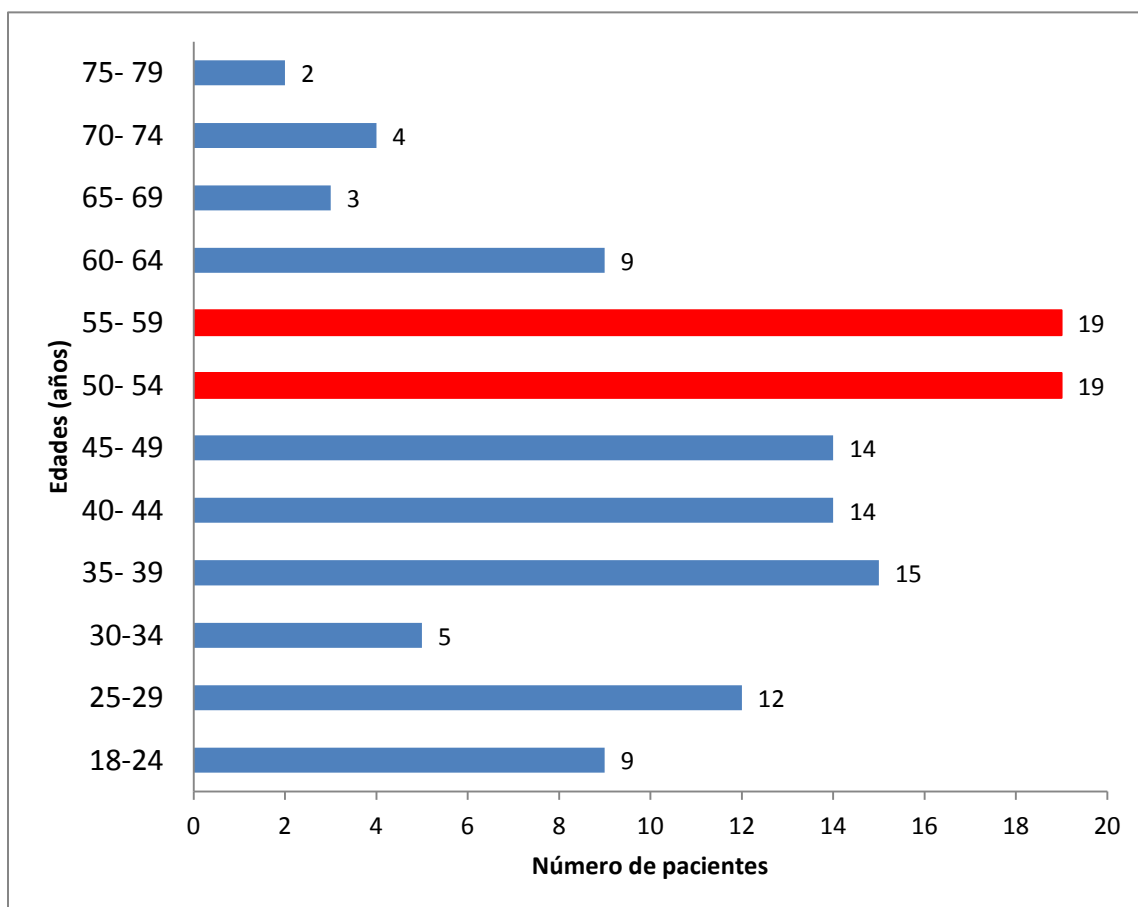
- Cambios de terapia farmacológica con respecto al tratamiento prescrito en la hospitalización anterior.
- Reacciones adversas medicamentosas (RAMs) que se presentaron en el periodo de hospitalización de los pacientes.
- Potenciales interacciones medicamentosas que se observaron en el tratamiento combinado de antipsicóticos y medicación coadyuvante.

## **IV. RESULTADOS**



**a. Características demográficas de la muestra**

**Gráfico N° 1**  
**Edad de los pacientes (n=125)**



**Tabla N°4**  
**Procedencia de los pacientes**

Región	Número de pacientes	Frecuencia
Ancash	2	1.6%
Apurímac	1	0.8%
Arequipa	2	1.6%
Ayacucho	2	1.6%
Callao	6	4.8%
Huancavelica	1	0.8%
Huánuco	4	3.2%
Ica	3	2.4%
Junín	2	1.6%
La Libertad	1	0.8%
Lambayeque	1	0.8%
<b>Lima</b>	<b>97</b>	<b>78%</b>
Loreto	1	0.8%
Puno	1	0.8%
Ucayali	1	0.8%
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>100%</b>

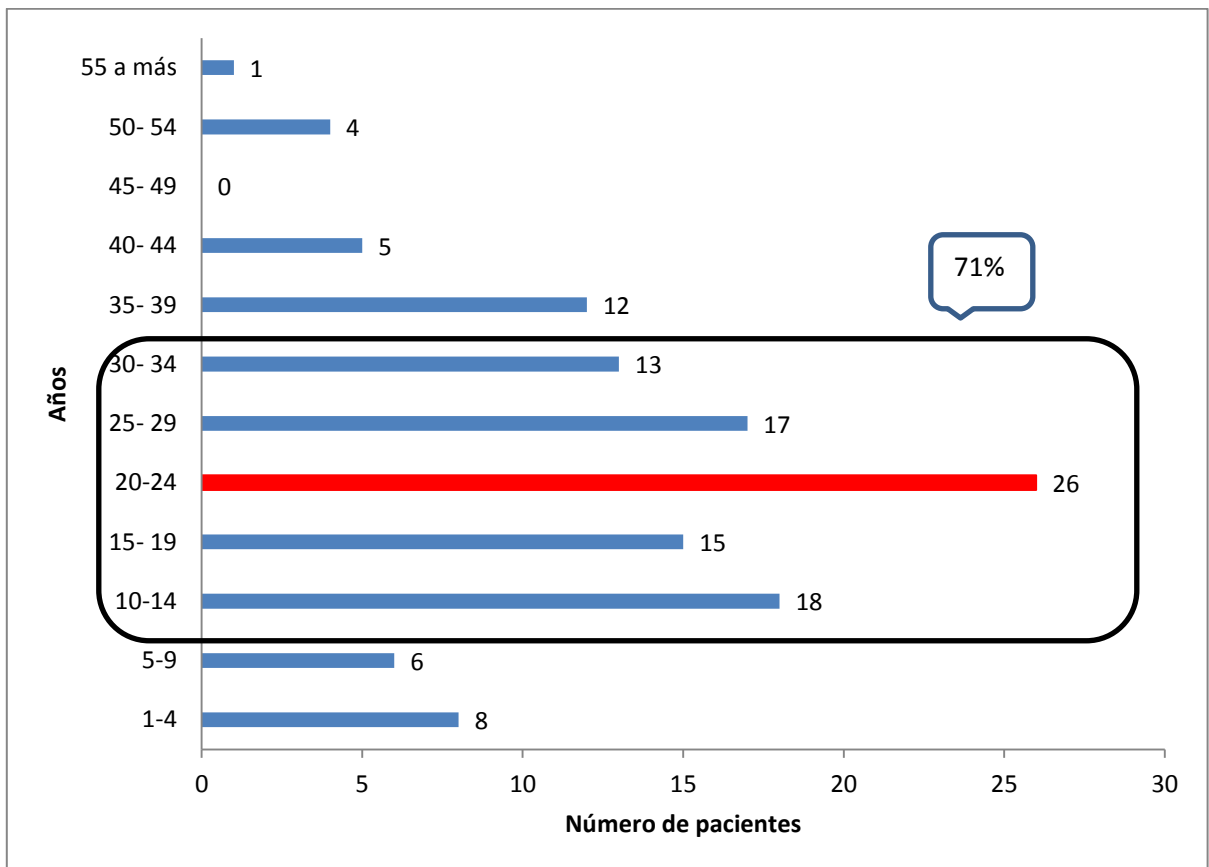
**Tabla N°5**  
**Estado civil de los pacientes**

Estado Civil	Número de pacientes	Frecuencia
<b>Soltero</b>	<b>109</b>	<b>87.2%</b>
Casado	14	11.2%
Divorciado	1	0.8%
Viudo	1	0.8%
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>100%</b>

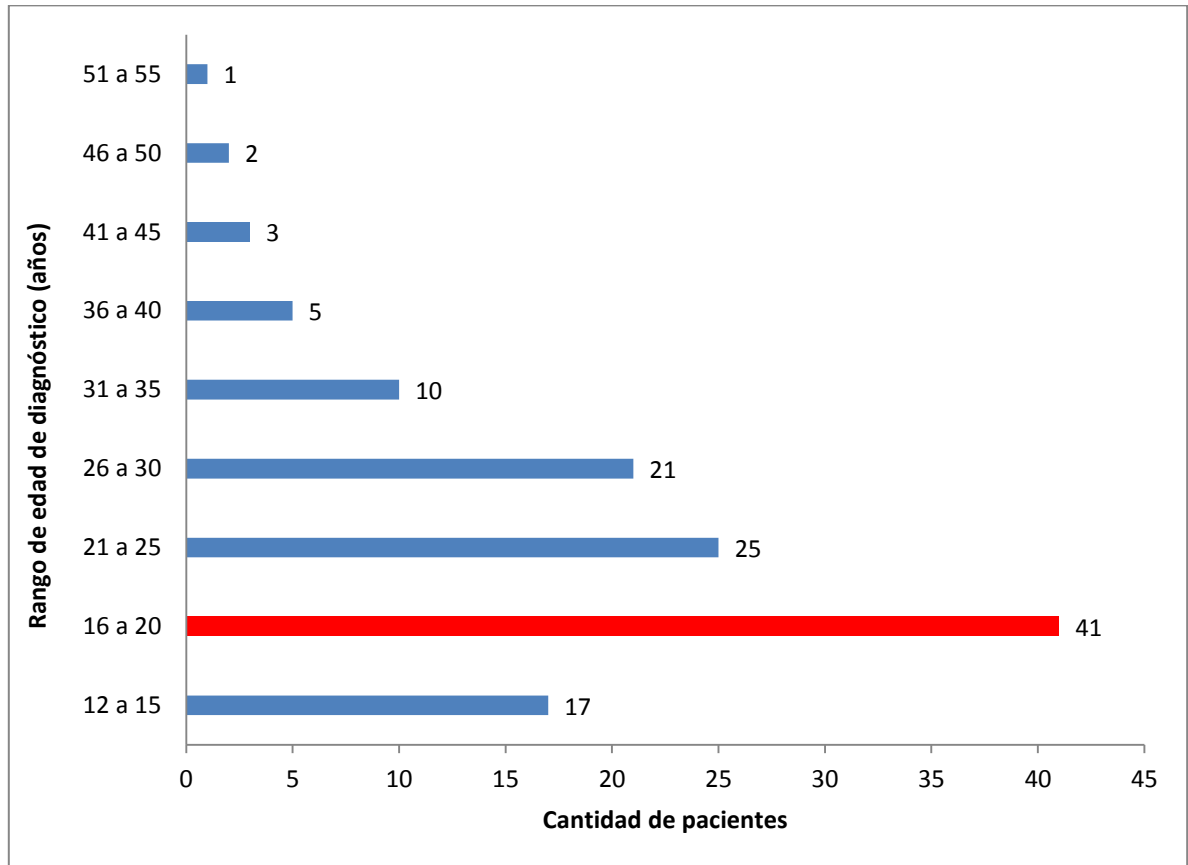
**b. Características de morbilidad**

**Gráfico N° 2**

**Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última hospitalización  
(n=125)**

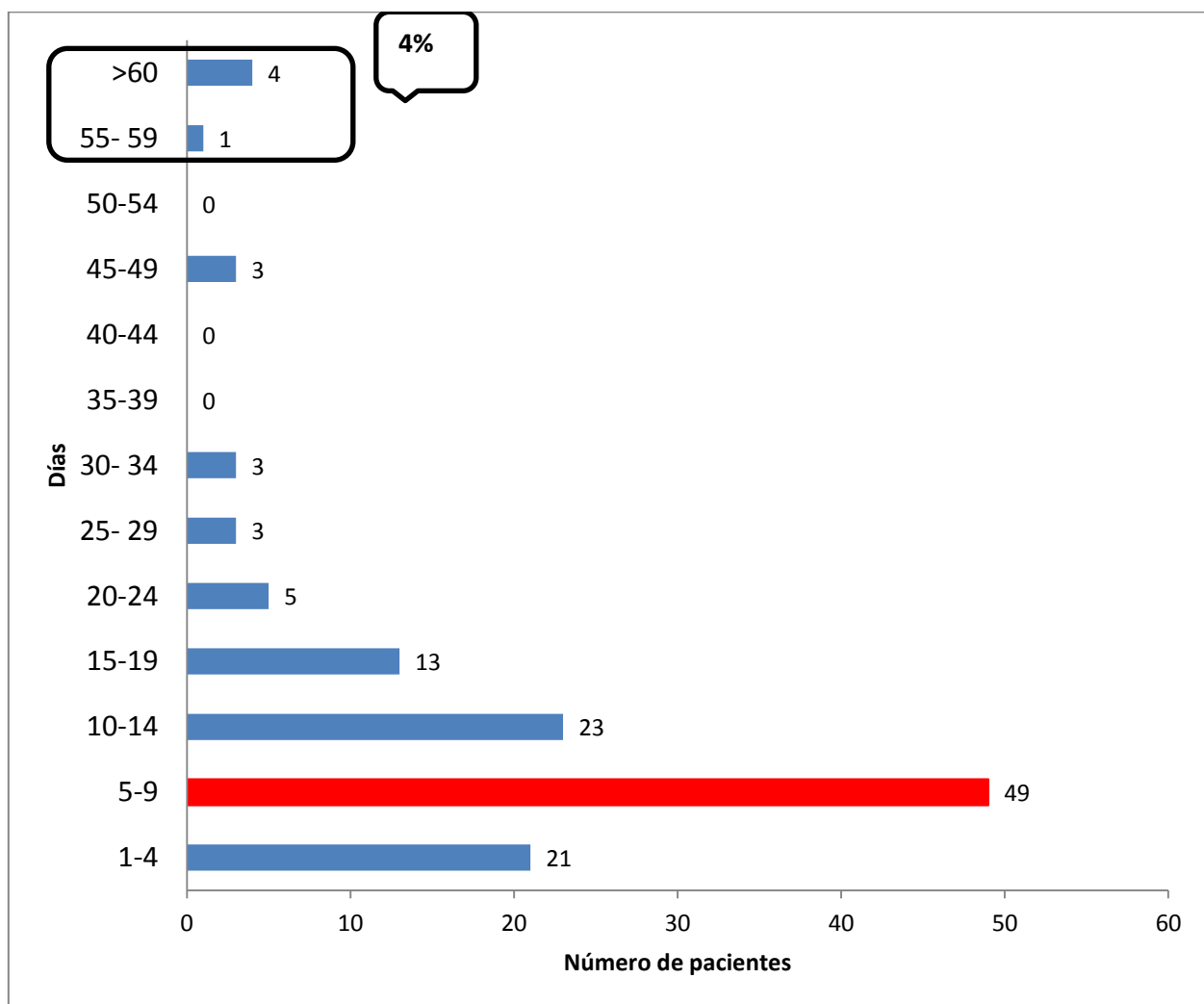


**Gráfico N° 3**  
**Edad de inicio de la enfermedad (n=125)**

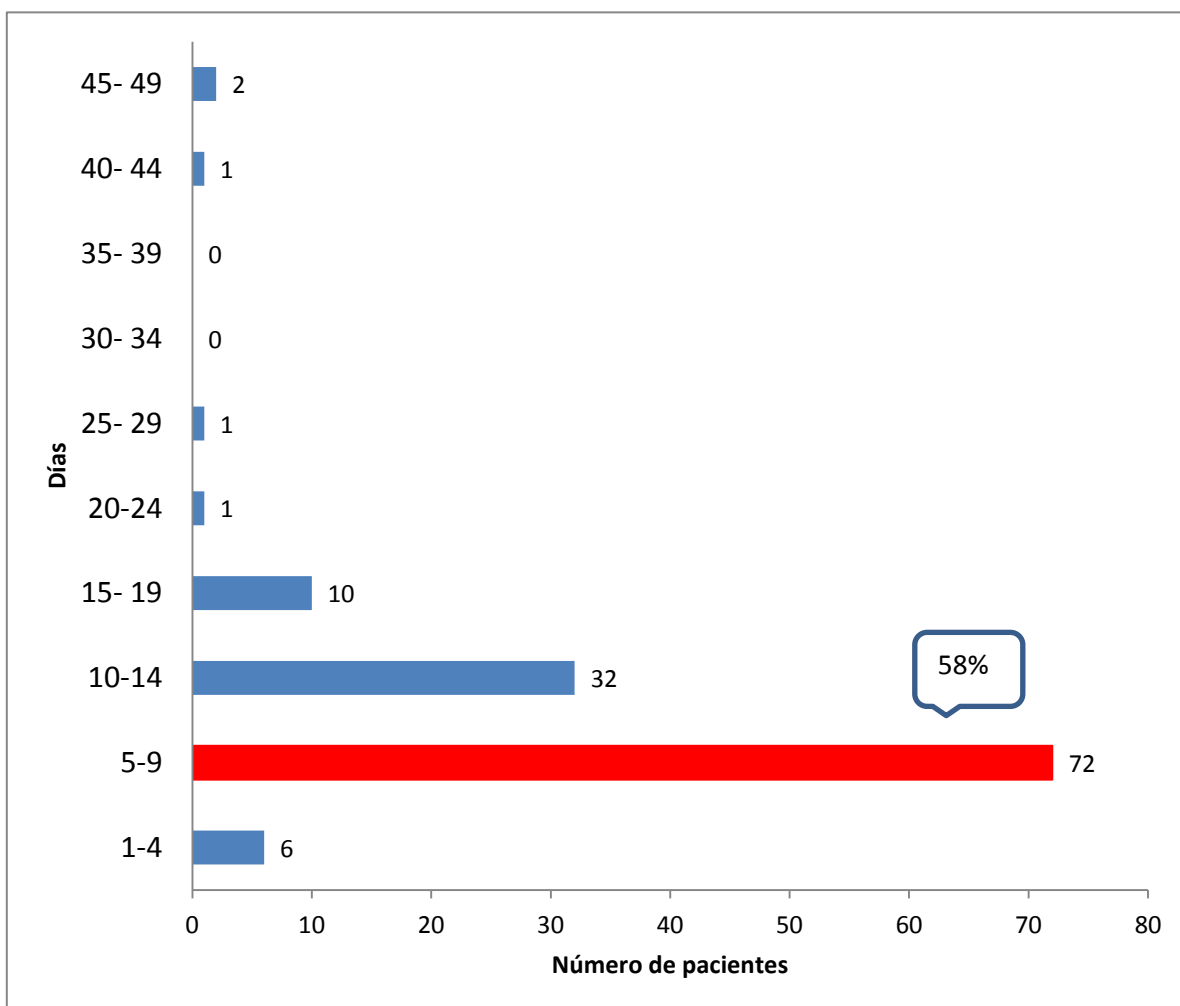


**Gráfico N° 4**

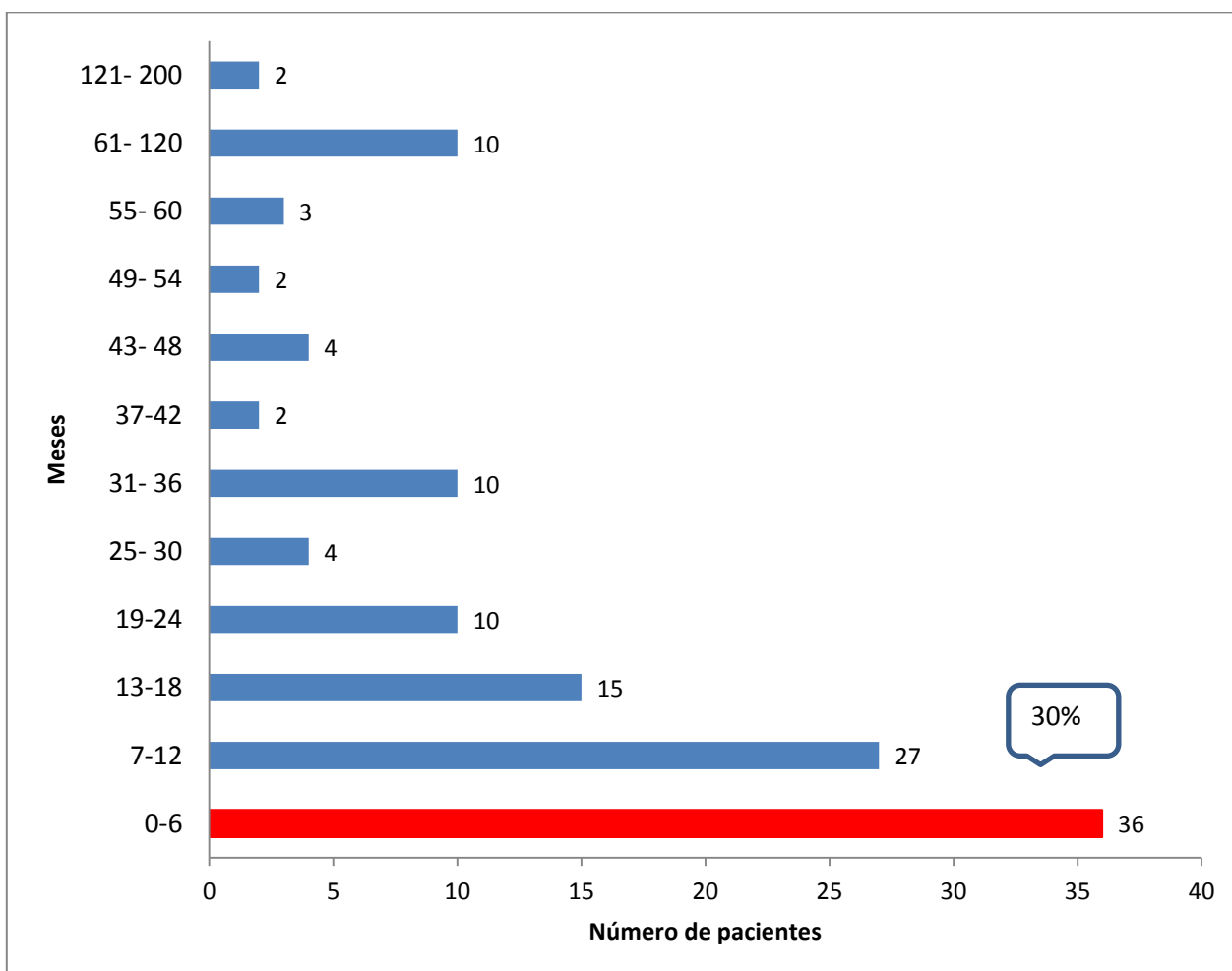
**Tiempo transcurrido desde la agudización de los síntomas psicóticos  
hasta el ingreso al Servicio de Hospitalización (n=125)**



**Gráfico N° 5**  
**Tiempo de hospitalización de los pacientes**  
**(n=125)**



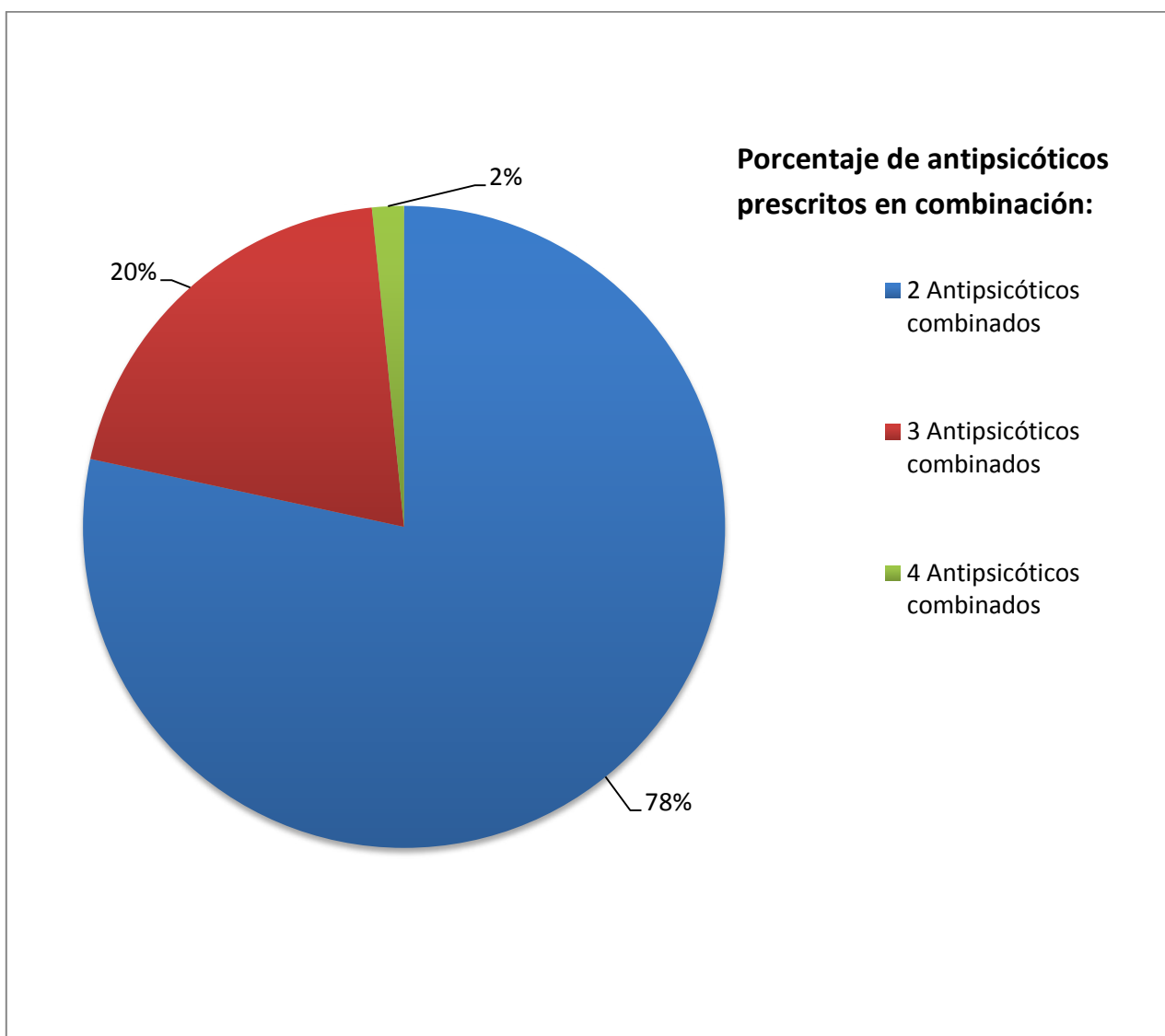
**Gráfico N° 6**  
**Tiempo transcurrido entre la penúltima y última hospitalización**  
**(n=125)**



c. Del estudio de los hábitos de prescripción médica

**Gráfico N° 7**

**Porcentaje de pacientes de acuerdo a la cantidad de antipsicóticos prescritos (n=125)**





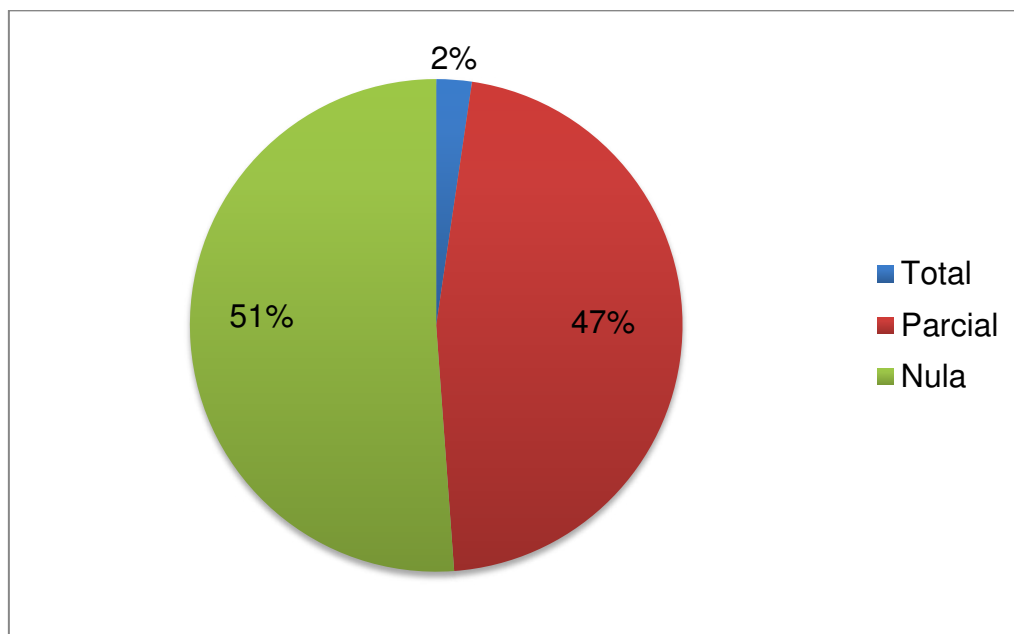
**Tabla N° 6**  
**Combinaciones de antipsicóticos más utilizados**

Combinación de antipsicóticos					Cantidad de pacientes (n=125)
Antipsicótico Típico 1	Antipsicótico Atípico 1	Antipsicótico Típico 2	Antipsicótico Atípico 2	Antipsicótico Típico 3	
Levomepromazina	Risperidona				27
	Risperidona		Clozapina		9
Levomepromazina	Clozapina				8
Levomepromazina	Olanzapina				7
Haloperidol		Levomepromazina			6
Flufenazina	Risperidona				5
Levomepromazina	Ziprasidona				4
Flufenazina	Risperidona	Levomepromazina			4
Haloperidol	Risperidona				3
Levomepromazina	Sulpirida				3
Levomepromazina		Trifluoperazina			3
	Risperidona		Olanzapina		3
Levomepromazina	Risperidona		Clozapina		3
Haloperidol		Levomepromazina	Olanzapina		3
Levomepromazina	Olanzapina		Risperidona		3
Trifluoperazina	Aripiprazol				2
Clorpromazina	Risperidona				2
Haloperidol	Olanzapina				2
	Ziprasidona		Risperidona		2
Clorpromazina		Levomepromazina		Flufenazina	2
Haloperidol	Risperidona	Levomepromazina			2

**Tabla N° 6**  
**Combinaciones de antipsicóticos más utilizados**  
**(continuación)**

Combinación de antipsicóticos					Cantidad de pacientes (n=125)
Antipsicótico Típico 1	Antipsicótico Atípico 1	Antipsicótico Típico 2	Antipsicótico Atípico 2	Antipsicótico Típico 3	
Haloperidol	Aripiprazol				1
Levomepromazina	Aripiprazol				1
Clorpromazina		Levomepromazina		Levomepromazina	1
Clorpromazina	Clozapina				1
Flufenazina	Clozapina				1
	Olanzapina		Clozapina		1
	Clozapina		Ziprasidona		1
Flufenazina		Haloperidol			1
Flufenazina	Olanzapina				1
Levomepromazina		Periciazina			1
	Olanzapina		Ziprasidona		1
	Risperidona		Quetiapina		1
	Sulpirida		Risperidona		1
Levomepromazina	Clozapina	Trifluoperazina			1
Levomepromazina	Clozapina		Ziprasidona		1
Clorpromazina		Periciazina		Levomepromazina	1
Flufenazina		Levomepromazina		Haloperidol	1
Flufenazina		Trifluoperazina		Levomepromazina	1
Levomepromazina	Risperidona	Trifluoperazina			1
Levomepromazina	Risperidona		Ziprasidona		1
Flufenazina	Olanzapina		Risperidona	Levomepromazina	1
Flufenazina	Risperidona		Ziprasidona	Levomepromazina	1

**Gráfico N° 8**  
**Combinaciones de antipsicóticos que cuentan con sustento científico**  
**( $n_1=43$ )**



$n_1$  = número de combinaciones de antipsicóticos prescritas en la muestra de 125 pacientes.

**Tabla N° 7**

**Dosis prescrita con respecto a la recomendación de la OMS**

<b>Medicamento</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Dosis adecuada</b>	<b>Dosis inferior</b>	<b>Dosis superior</b>
Aripiprazol	4	3	1	0
Clorpromazina	6	4	2	0
Clozapina	27	25	1	1
Flufenazina (IM)	19	18	0	1
Haloperidol (oral)	15	12	2	1
Haloperidol (IM)	6	6	0	0
Levomepromazina	88	88	0	0
Olanzapina	22	22	0	0
Periciazina	2	1	1	0
Quetiapina	1	1	0	0
Risperidona	68	68	0	0
Sulpirida	4	0	0	4
Trifluoperazina	8	6	0	2
Ziprasidona (oral)	3	0	0	3
Ziprasidona (IM)	8	1	7	0
<b>TOTAL</b>	<b>281</b>	<b>255</b>	<b>14</b>	<b>12</b>
<b>PORCENTAJE</b>	<b>100%</b>	<b>91%</b>	<b>5%</b>	<b>4%</b>

**Tabla N° 8**

**Comparación de la duración de los intervalos de dosificación de los medicamentos antipsicóticos con respecto a lo indicado en insertos aprobados por la FDA**

<b>Medicamento</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Intervalos de dosificación adecuados</b>	<b>Intervalos más estrechos</b>	<b>Intervalos más prolongados</b>
Aripiprazol	4	4	0	0
Clorpromazina	6	6	0	0
Clozapina	27	27	0	0
Flufenazina (IM)	19	11	3	5
Haloperidol (oral)	15	14	1	0
Haloperidol (IM)	6	6	0	0
Levomepromazina	88	88	0	0
Olanzapina	22	22	0	0
Periciazina	2	2	0	0
Quetiapina	1	1	0	0
Risperidona	68	68	0	0
Sulpirida	4	4	0	0
Trifluoperazina	8	8	0	0
Ziprasidona (oral)	3	3	0	0
Ziprasidona (IM)	8	8	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>281</b>	<b>272</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>PORCENTAJE</b>	<b>100%</b>	<b>97%</b>	<b>1%</b>	<b>2%</b>

**Tabla N° 9**

**Relación diagnóstico – tratamiento de medicación coadyuvante en el  
tratamiento antipsicótico**

<b>Grupo de Medicamentos</b>	<b>Código ATC</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Relación diagnóstico-tratamiento</b>
Anticonvulsivantes	N03AF01	Carbamazepina	9	Parcial
	N03AX09	Lamotrigina	6	Parcial
	N03AG01	Valproato de sodio	19	Total
		Ácido valproico	21	Total
Antidepresivos	N06AB03	Fluoxetina	2	Parcial
	N06AA04	Clomipramina	3	Parcial
	N06AG02	Moclobemida	1	Nula
	N06AB06	Sertralina	4	Parcial
	N06AX11	Mirtazapina	1	Parcial
Benzodiazepinas	N05BA12	Alprazolam	12	Parcial
	N05BA01	Diazepam	7	Parcial
	<b>N03AE01</b>	<b>Clonazepam</b>	<b>54</b>	<b>Parcial</b>
Antipsicótico	N05AN01	Carbonato de litio	6	Parcial
Agente anticolinérgico	N04AA02	Biperideno	93	Parcial
Agente betabloqueante	C07AA05	Propranolol	5	Parcial

d. Estudio cuantitativo de consumo

Tabla Nº 10

**Pacientes con esquizofrenia paranoide que recibieron tratamientos combinados de antipsicóticos del total de pacientes con esquizofrenia paranoide hospitalizados**

<b>Meses 2013</b>	<b>Número de pacientes hospitalizados con esquizofrenia paranoide</b>	<b>Pacientes con polifarmacia antipsicótica</b>	
		<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Enero	33	25	76%
Febrero	44	37	84%
Marzo	28	21	75%
Abril	56	39	70%
Mayo	65	47	72%
<b>Junio</b>	<b>51</b>	<b>46</b>	<b>90%</b>
Julio	71	59	83%
Agosto	45	36	80%

Tabla Nº 11

Unidades consumidas por cada medicamento antipsicótico

Medicamento	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Unidades consumidas
Aripiprazol	0	41	105	56	0	75	7	41	325
Clorpromazina	73	255	292	96	187	13	89	219	1224
Clozapina	1218	1305	845	2483	1559	440	1350	1998	11198
Flufenazina (IM)	0	2	0	21	46	19	43	18	149
Haloperidol (oral)	10	27	104	291	24	27	3	48	534
Haloperidol (IM)	47	46	17	64	174	67	162	187	764
Levomepromazina	980	1007	1007	917	898	936	1291	776	7812
Olanzapina	196	429	146	373	257	116	333	197	2047
Periciazina	0	0	134	159	149	78	12	111	643
Quetiapina	55	64	13	123	212	126	8	91	692
Risperidona	3272	3634	3579	2496	3114	2596	4038	2347	25076
Sulpirida	430	245	286	143	202	230	4	100	1640
Trifluoperazina	409	434	203	302	309	419	524	415	3015
Ziprasidona (oral)	1	40	194	67	281	35	66	49	733
Ziprasidona (IM)	69	67	50	50	155	69	69	39	568



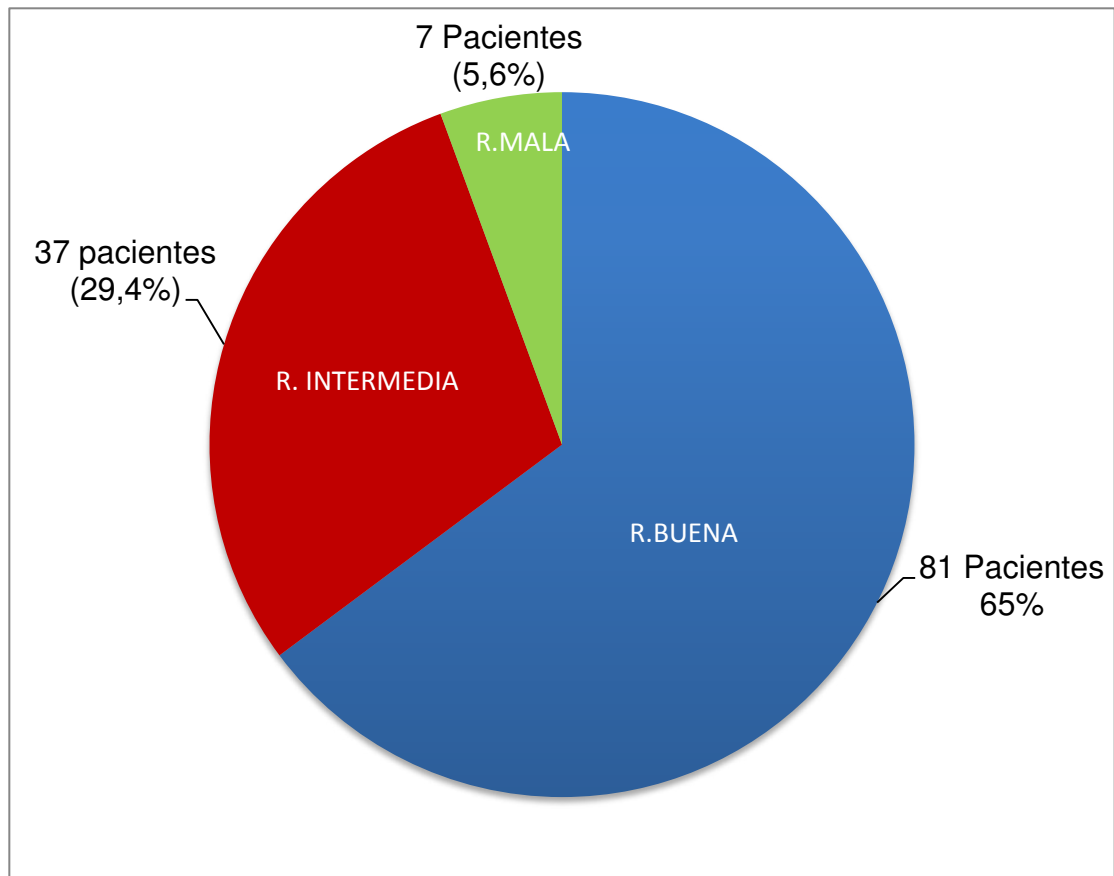
**Tabla Nº 12**

**Número de DDD consumidas**

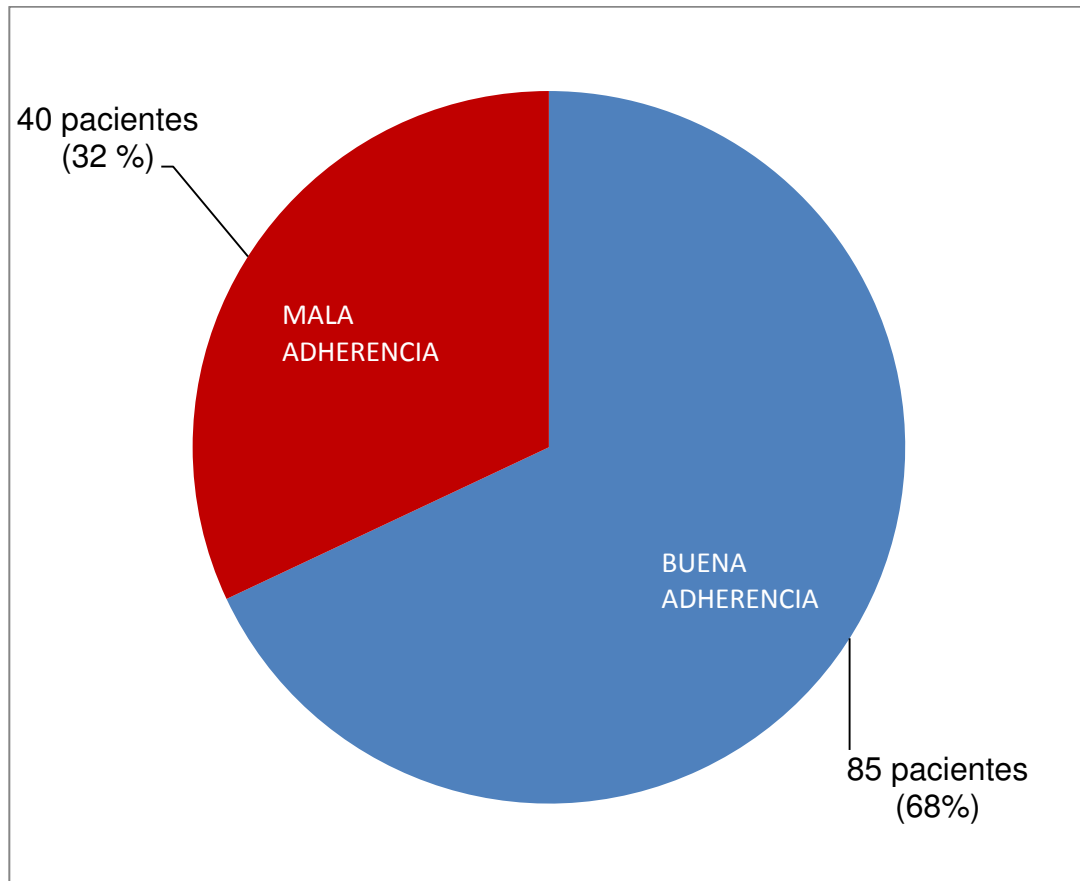
<b>Medicamento</b>	<b>Número de DDD consumidas</b>
Aripiprazol	325
Clorpromazina	408
Clozapina	3733
Flufenazina (IM)	3725
Haloperidol (oral)	668
Haloperidol (IM)	4775
Levomepromazina	2604
Olanzapina	2047
Periciazina	1289
Quetiapina	346
<b>Risperidona</b>	<b>10030</b>
Sulpirida	410
Trifluoperazina	151
Ziprasidona (oral)	733
Ziprasidona (IM)	284

e. Estudio de las consecuencias de utilización

**Gráfica N° 9**  
**Respuesta al tratamiento (n=125)**

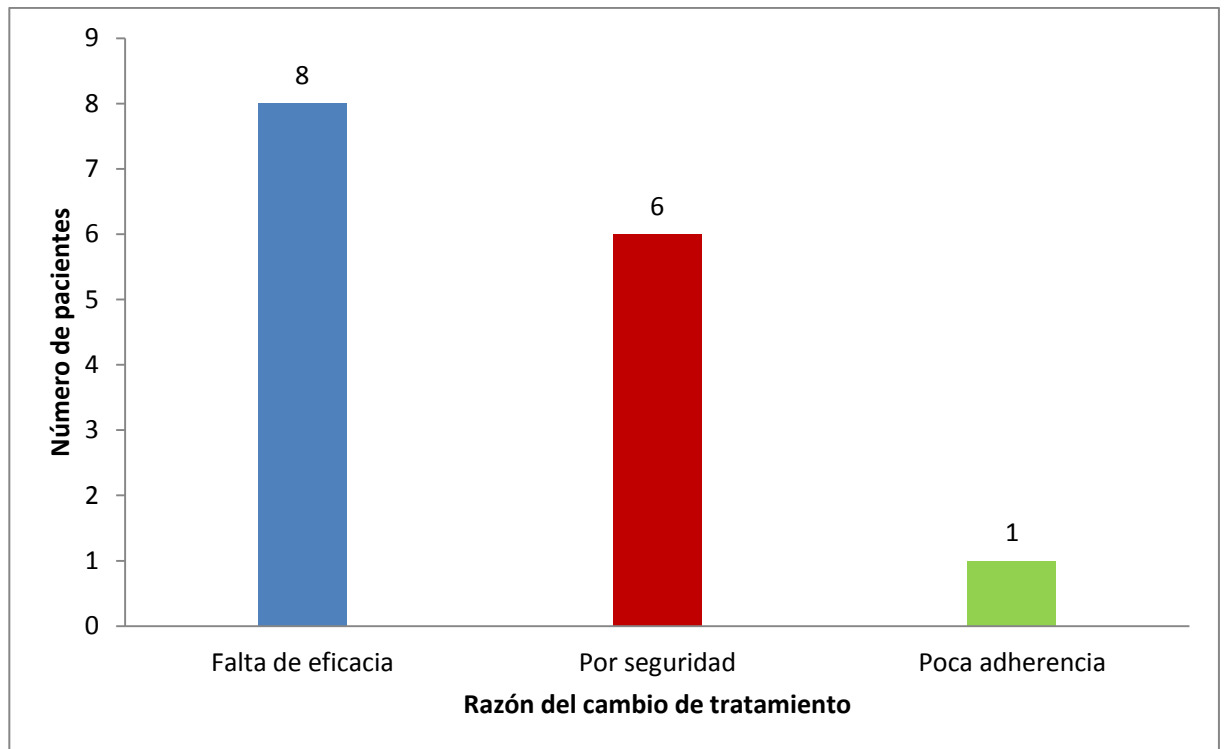


**Gráfica N° 10**  
**Adherencia al tratamiento (n=125)**



**Gráfica N° 11**

**Cambios de terapia farmacológica en el reingreso con respecto al  
tratamiento prescrito en la hospitalización anterior**



**Tabla N°13**

**Reacciones adversas medicamentosas (RAMs) presentadas según el tratamiento prescrito inicialmente y su modificación posterior**

TRATAMIENTO PRESCRITO INICIALMENTE			RAM	TRATAMIENTO MODIFICADO	
Levomepromazina	Haloperidol		<b>Sedación</b>	Levomepromazina	Trifluoperazina
Flufenazina	Haloperidol	Risperidona	<b>Pseudoparkinson</b>	Risperidona	Clozapina
Haloperidol			<b>Acatisia</b>	Levomepromazina	Sulpirida
Flufenazina	Haloperidol		<b>Distonía cervical</b>	Quetiapina	Risperidona
Haloperidol	Levomepromazina	Clonazepam	<b>Sedación</b>	Levomepromazina	Sulpirida
Haloperidol			<b>Pseudoparkinson</b>	Levomepromazina	Clozapina

**Tabla N° 14**  
**Reacciones adversas medicamentosas (RAMs) presentadas**

Reacción adversa medicamentosa	Número de pacientes
<b>Efectos extrapiramidales</b>	
Efectos parkinsonianos	2
Acatisia	1
Distonía cervical	1
<b>Sedación</b>	2
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>

**Tabla N° 15**  
**Potenciales interacciones medicamentosas**

Medicamentos que interactúan		Mecanismo de acción	Posible resultado	Número de pacientes expuestos
Benzodiacepinas	Antipsicóticos de primera generación	Interacción farmacodinámica	Potenciamiento a sus efectos sedantes.	50
Carbonato de Litio	Risperidona	Desconocido	Se ha descrito <i>delirium</i> .	3
Carbamazepina	Clorpromazina	Desconocido	Aumento de los niveles séricos de carbamazepina. Disminución de los niveles de clorpromazina.	1
	Haloperidol	Aumento del metabolismo hepático del haloperidol por inducción enzimática	Disminución niveles séricos de haloperidol hasta casi la mitad. Disminución de niveles de carbamazepina.	1
	Risperidona	Inducción del metabolismo de risperidona	Disminución de niveles séricos de risperidona	6
Valproato	Clozapina	Desconocido	Disminución de niveles séricos de clozapina	8
	Risperidona	Desconocido	Aunque la risperidona no parece alterar la farmacocinética del valproato de sodio o ácido valproico, hay casos descritos de aumento y disminución de niveles séricos de valproato.	21

## IV. DISCUSIÓN

### 4. 1. Características demográficas de la muestra

#### 4.1.1. Edad de los pacientes

La sintomatología característica de la enfermedad se expresa inicialmente entre las edades de 16 a 25 años, rango de edad que presenta una tasa medianamente elevada de inicio de enfermedad: 9 pacientes, lo que también corresponde con la cantidad importante de adultos jóvenes (18 a 29 años) que conforma el 17% de la muestra de estudio. Un segundo pico de incidencia de inicio de enfermedad se presenta en el grupo de edad de 46 a 55 años, que constituyen 38 pacientes.

En la muestra estudiada, se observa una preponderancia de los pacientes adultos (30 a 60 años) frente a los adultos jóvenes (18 a 29 años) y adultos mayores (61 a más años de edad) (gráfico N° 1), siendo el rango de edad con mayor cantidad pacientes de 50 a 60 años. Lo que se explica con la cronicidad de esta enfermedad. Los adultos son el 69% de la muestra, por lo que la edad promedio de la muestra es de 46 años. Los adultos mayores son el grupo más reducido, siendo el 14% de la muestra.

En función al cuadro N° 3, se observó que la edad de inicio de la enfermedad tuvo un alto número en las edades de 15 -30 años de edad (un total de 87 paciente, que corresponde al 70 % de los pacientes). Esta información de inicio de enfermedad de esquizofrenia paranoide en el grupo de edad de 18 a 29 años, es referida también por la bibliografía relacionada a esta psicopatología, la cual indica que la esquizofrenia paranoide tiende a aparecer con mayor frecuencia en este grupo de edades (entre 20 y 30 años de edad de acuerdo al estudio de Esther Moreno)<sup>20</sup>.

Además, en tanto que es un problema crónico <sup>22</sup> que debe tratarse durante toda la vida del paciente, el aspecto del costo de las intervenciones adquiere particular



relevancia por ser de carácter crónico. Estos pacientes requieren atención médica constante además de involucrar una disfunción en las actividades de la vida cotidiana y el establecimiento de relaciones interpersonales.

#### **4.1.2. Procedencia de los pacientes**

Podemos observar que el 78% (Tabla N° 4) de la muestra estudiada procede de la ciudad de Lima, lo que se explica principalmente por la ubicación del centro hospitalario, este resultado se justifica ya que esta ciudad tiene una mayor cantidad de población a nivel nacional.

Observamos también que se brindó atención a pacientes de otras regiones, ya que en diferentes ciudades del interior del país no se cuenta con centros hospitalarios especializados que brinden atención psiquiátrica, por lo que estos pacientes tienen que ser referidos a hospitales en la ciudad de Lima, como es el caso del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud, el cual cuenta con 82 camas para la hospitalización de pacientes psiquiátricos.

Adicionalmente, un hallazgo particularmente estable y reproducible, al que podría corresponderse con lo encontrado en el presente estudio, ha sido la asociación entre vivir en un entorno urbano y el desarrollo de la esquizofrenia, incluso después de otros factores tales como el uso de drogas, el grupo étnico y el tamaño del grupo social han sido controlados. Un estudio reciente de 4,4 millones de hombres y mujeres en Suecia encontró un 68% - 77% de diagnóstico de psicosis para las personas que viven en los entornos más urbanizados, una proporción significativa de la población de la cual se encuentra casos de esquizofrenia. El efecto no parece deberse a una mayor incidencia de complicaciones obstétricas en los entornos urbanos. El riesgo aumenta con el número de años y el grado de la vida urbana en la infancia y la adolescencia, lo que sugiere que la constante acumulación de exposiciones repetidas durante la crianza que ocurren con mayor frecuencia en áreas urbanas son responsables de la asociación. Varias explicaciones posibles para el efecto se han considerado

poco probable sobre la base de la naturaleza de los resultados, incluyendo causas infecciosas o un efecto de estrés. Se cree que interactúan con las predisposiciones genéticas y, ya que no parece haber una variación aleatoria, incluso a través de los diferentes barrios, y una asociación independiente con el aislamiento social, se ha propuesto que el grado de la influencia social (por ejemplo, grado de confianza mutua, la vinculación y la seguridad en los barrios) puede ejercer un impacto adecuado en el correcto desarrollo de los niños que crecen en estos ambientes.<sup>45</sup>

Por lo que nos da indicios importantes de que la vida en la ciudad, influye en la aparición y desarrollo de la esquizofrenia.

#### **4.1.3. Estado civil de los pacientes**

El 87% de la muestra (Tabla N° 5) fueron pacientes solteros, esto se explica por el inicio de la enfermedad en la juventud, lo cual se asocia a una evolución temprana de los síntomas, con predominio de los síntomas negativos y alteraciones neuropsicológicas, conducta de heteroagresividad, lo que impide un desenvolvimiento social adecuado y capacidad de establecer relaciones interpersonales en la sociedad, lo cual se relaciona con el aislamiento social de estas personas por parte de la familia. Según el estudio de Sacco y Rodriguez, se observó que alrededor del 74,4% de pacientes de esquizofrenia eran solteros con un promedio de edad de 41 años<sup>21</sup>, este antecedente se relaciona muy cercanamente a lo encontrado en el presente estudio, cuyo promedio de edad fue de 46 años.

### **4. 2. Características de morbilidad**

#### **4.2.1. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última hospitalización**

En relación al tiempo que transcurrió entre la fecha en la que se hizo el diagnóstico de esquizofrenia paranoide y la última hospitalización, para la muestra de pacientes, el mayor tiempo de diagnóstico fue de 55 años (para 1 paciente, lo que se relaciona con la cronicidad de la enfermedad) y el menor tiempo fue de 1 año. El mayor número de pacientes tuvo un tiempo de diagnóstico de entre 20 – 24 años de enfermedad, lo que también se correlaciona con la cronicidad de la enfermedad y un menor número tuvo un tiempo de diagnóstico de 1 año. El grupo mayoritario de pacientes se encontró entre los 10 y 30 años de tiempo de diagnóstico, ya que son el 71% de la muestra. (Gráfico N° 2).

Solo el 6% de la muestra (8 pacientes) presenta un tiempo de diagnóstico en el rango de 1 a 10 años, en esta población que está al inicio de la enfermedad se recomienda iniciar la terapia farmacológica para un mejor pronóstico<sup>22</sup>. Es importante precisar que la esquizofrenia no tratada en las fases iniciales, puede asociarse a riesgo de suicidio y otras conductas peligrosas, y se ha comprobado que la psicosis no tratada en el primer episodio de esquizofrenia se asocia con una peor respuesta al tratamiento y una mala evolución a largo plazo.<sup>22</sup>

#### **4.2.2. Tiempo transcurrido desde la agudización de los síntomas psicóticos hasta el ingreso al servicio de Hospitalización**

La muestra de pacientes presentó un tiempo mayor de 60 días y el menor tiempo fue de 2 días (Gráfico N° 4).

Se observó que los síntomas positivos de la enfermedad, como: alucinaciones, comportamiento desorganizado, lenguaje desorganizado. Fueron los síntomas más rápidamente distinguidos por los familiares de los pacientes, estos síntomas fueron reportados en la historia clínica, la diferencia entre estos y los síntomas negativos, es que los síntomas positivos son más fáciles de reconocer, debido a su naturaleza psicomotriz. Este tiempo de enfermedad se correlacionó con el tiempo de hospitalización, como se aprecia en la tabla de tiempo de hospitalización, en el cual el episodio de esquizofrenia es manejado bajo control y

supervisión médica, lo cual va a depender del tipo de fármaco empleado y el tiempo en el que se detecte la recaída de la esquizofrenia, por ello la intervención familiar es importante en detectar los síntomas de la recaída y referir a los pacientes en estas fases de crisis al centro de salud mental<sup>23</sup>.

Cabe precisar que las recaídas conllevan a un deterioro del estado de salud mental y físico del paciente, aumentando la comorbilidad de la enfermedad.

Un caso particular fue de un paciente del estudio, el cual fue referido del hospital de Iquitos, lo que explica su prolongado tiempo de enfermedad, por el tiempo que demora los trámites para trasladar al paciente al HNERM en Lima.

Se observó que 5 pacientes (4% de la muestra) fueron hospitalizados con más de 50 días de agudización de los síntomas, incluye el paciente de Iquitos. Esto se explica principalmente por el poco apoyo del entorno familiar y social del paciente y la tardía respuesta de la familia y personas a su cuidado. Esto se correlaciona con el estudio de Arevalo, en el cual clasifica al entorno familiar (EE) como caracterizados por su expresión de actitudes de hostilidad, de críticas y/ implicancia emocional excesiva, entorno en el cual constituye un factor de riesgo para las recaídas. En el estudio de Arevalo, se muestra que el apoyo familiar en concomitancia con la farmacoterapia, ayudan de forma adecuada para evitar las recaídas<sup>24</sup>. Una población de 49 pacientes presentaron un tiempo de enfermedad de 5-9 días, este tiempo se relaciona con el tiempo de hospitalización. La discusión de este punto se da en el ítem 4.2.3.

#### **4.2.3. Tiempo de hospitalización de los pacientes**

Se observó un mayor tiempo de hospitalización de 45 – 49 días en dos personas y el menor tiempo fue de 1 día, además un 58% de la población de la muestra presentó un tiempo de hospitalización de 5 – 9 días. Este dato nos refiere una rápida estabilización del paciente en contraste con otro estudio, el cual reportó 13 días de tiempo de hospitalización en el estudio de Cabello y Díaz respectivamente<sup>25</sup>.

En el tiempo que estuvo hospitalizado el paciente a raíz del cuadro de recaída, la mayoría de los pacientes (cerca del 95%) presentaron síntomas como: hostilidad, pensamiento estereotipado, falta de colaboración, conducta alucinatoria y evitación social activa.

Cabe mencionar que los pacientes en los cuales se presentan estos síntomas descritos, presentan una amenaza grave de daño contra sí mismos o contra otras personas, o que presentan una desorganización tan intensa o sufren tal influencia de delirios o alucinaciones que no son capaces de cuidar de sí mismos y necesitan una supervisión constante, por lo que aplica la hospitalización total.

Asimismo, los pacientes que tuvieron tiempo de hospitalización mayor a 10 días, fueron los que presentaron síntomas que denotaban aislamiento social y agresividad contra sus congéneres o de otro género. Se estima además que las personas al cuidado de los pacientes no tuvieron la posibilidad de llevarlos al Centro de Salud a la primera evidencia de los síntomas positivos, por lo que esta demora ocasiona que el paciente necesite un mayor control de los síntomas en la fase de hospitalización.

Adicionalmente, las personas al cuidado de los pacientes deben recibir la información adecuada y completa (de manera clara y escrita) por parte de los profesionales médicos, como en el caso de las “recaídas” y las acciones a tomar cuando estas se presenten, esta inferencia se relaciona con el estudio de Arevalo<sup>24</sup> en el cual se postula que la intervención familiar en conjunto con la farmacoterapia, ayudan a mejorar el cuadro de recaídas.

#### **4.2.4. Tiempo transcurrido entre la penúltima y última hospitalización**

Cabe precisar que el motivo del reingreso registrado en las fichas, se debió al cuadro de recaída presentado por el paciente.

En el gráfico N°5 se observa que aproximadamente el 30% de la población estudiada presentó ingresos entre los 6 primeros meses luego de su última hospitalización.

Esto se relaciona con la cantidad de población que presentó problemas de adherencia con el tratamiento, como se aprecia en un cuadro posterior. (gráfico N° 10). La adherencia al tratamiento es una práctica importante que debe ser seguida por el paciente o por el entorno de apoyo, para evitar exacerbaciones o síntomas de los cuadros esquizofrénicos que involucran cambios de estados de ánimo y comportamientos violentos. Por ello al no llevar la farmacoterapia de forma disciplinada y con las indicaciones dadas, es probable que se manifiesten recaídas de la enfermedad. Esto se relaciona con las conclusiones del estudio de Cabello<sup>25</sup> y Csernansky<sup>26</sup> respectivamente.

Adicionalmente en las fichas se observó que entre esta población que presentó reingresos en ese periodo de tiempo indicó que carecieron de apoyo familiar, lo que nos hace inferir que no tenían una psicoterapia de apoyo adecuada, ya que cómo se explicó en el punto de “Tiempo de enfermedad” un entorno de aceptación y apoyo familiar, en concomitancia con la farmacoterapia ayudan a seguir los patrones de medicamento establecidos y no suponen un ambiente en el que el paciente tenga una implicancia emocional excesiva. En el estudio de Csernansky, nos da referencia de la importancia del núcleo familiar en la mejorar de la calidad de vida del paciente, así como evitan las recaídas<sup>26</sup>.

También, en el análisis de los resultados de este porcentaje (30%) de la población, una causa importante del reingreso de los pacientes es debido al tratamiento y seguimiento de la evolución de las enfermedades concomitantes de esta enfermedad, ya que de presentarse un episodio de agudización de los síntomas, es necesario una intervención hospitalaria y control de estas.

#### **4.3. Del estudio de los hábitos de prescripción médica**

##### **4.3.1. Polifarmacia**

En los resultados se observó que para el tratamiento de este tipo de esquizofrenia se utiliza comúnmente una politerapia, ya que del 70% al 90% el número de pacientes que fueron prescritos con combinaciones de fármacos de los

grupos típicos y atípicos se describen en la tabla N°6. Aunque el requerimiento de más de un antipsicótico a pesar de estar en fases tempranas de la enfermedad no pronostica una favorable evolución de la esquizofrenia, según las referencias del estudio de Stahl<sup>27</sup>, estas combinaciones pueden recomendarse cuando hay una resistencia al tratamiento

La literatura científica no da referencias de algoritmos o prácticas clínicas reconocidas en materia de polifarmacia antipsicótica y apartan de manera uniforme a los clínicos de esta práctica y resaltan que la polifarmacia/tratamientos combinados antipsicóticos se asocian a unos costes de medicación más altos y a más efectos adversos sin que haya una mejora claramente documentada de la eficacia y, de hecho, con una peor evolución clínica<sup>27</sup>.

De acuerdo al estudio de Stephen Sthal, por ejemplo, la combinación de fármacos de primera generación (típicos) y de segunda (atípicos)<sup>28</sup> no debería utilizarse excepto durante los períodos de transición de un cambio de medicación, adicionalmente, no se recomienda la combinación de un antipsicótico con otro, ya que podría incrementar el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacocinéticas, sin embargo los pacientes de los cuales se obtuvo estos datos, son pacientes que ya tenían historia de ingreso anterior por el tema de la esquizofrenia, para los cuales el motivo de reingreso o recaída fue por complicaciones en su estado psicológico, al evidenciar su hostilidad, violencia e impulsos agresivos y en otros casos recaídas. Para estos síntomas, se recomienda utilizar la terapia en combinación con 2 antipsicóticos en una politerapia a largo plazo, criterio que se sigue en la mayoría de pacientes prescritos.<sup>22</sup>

#### **4.3.1.1. Porcentaje de pacientes de acuerdo a la cantidad de antipsicóticos prescritos**

De acuerdo al gráfico mostrado, se tuvo la siguiente distribución: 98 de los pacientes (78,4% de la población) fueron prescritos con 2 antipsicóticos en combinación); luego, 25 pacientes (20% de la población) fueron prescritos usando 3 antipsicóticos en combinación y finalmente 2 pacientes (1,6% de la población) usaron 4 antipsicóticos en combinación para el tratamiento de la esquizofrenia paranoide.

Con estos datos se evidenció que en la mayoría de casos, el uso de dos antipsicóticos, se requiere para ejercer una acción complementaria y sinérgica para en primer lugar, tratar los episodios agudos (agitación, comportamiento agresivo y luego de ello, llevar la terapia a un mejor control no sólo de los síntomas positivos, afectivos y también de los negativos (cuyo desarrollo puede llevar al paciente al suicidio). Este hallazgo se relaciona con el estudio de Gonzáles y Lopez, en el cual se analizó los neurolépticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide, encontrándose que el 60% se usa 2 antipsicóticos en combinación<sup>29</sup>.

Se debe remarcar que los ensayos realizados y de los cuales se tiene información, generalmente se usa una asociación de 2 psicofármacos para el control de los síntomas y ejercer una acción complementaria, no teniéndose información suficiente que sustente un uso mayor a 2 fármacos antipsicóticos. Esto se sustenta también en la guía clínica de uso óptimo de antipsicóticos atípicos de la Agencia canadiense, la cual indica que el riesgo de eventos adversos aumenta en medida que se incrementa el número de fármacos<sup>30</sup>.

En el caso de los pacientes que recibieron 3 o 4 antipsicóticos, se debe realizar un seguimiento y revisión del uso de este tipo de polifarmacia, que puede desencadenar una serie de efectos adversos dependiendo del tipo de antipsicóticos que se utilicen.



#### 4.3.1.2. Combinaciones de antipsicóticos más utilizadas

En los resultados se observa lo siguiente: prescripción de antipsicóticos típicos y atípicos en combinación para 87 pacientes, antipsicóticos típicos en combinación, para 20 pacientes y finalmente combinación de antipsicóticos atípicos para 18 pacientes. (Tabla N°6)

Del primer grupo la combinación más utilizada es la de **levomepromazina** y **risperidona**, el primero exhibe una acción dopaminérgica mediana, combinada con acción sedante y analgésica, recomendado cuando se evidencia ansiedad, agitación y excitación psicomotriz, no recomendado en paciente mayores de 50 años por su acción hipotensora (se debe monitorear la presión en pacientes indicados con este fármaco), la risperidona, actúa sobre una variedad de receptores (5HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> y los alfa 1,2 adrenérgicos) teniendo una acción antagonista potente en los receptores 5HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub>, actúa sobre los síntomas positivos y negativos con buena tolerancia<sup>50</sup>, esta combinación es utilizada para mitigar los síntomas que experimenta el paciente, asimismo al tener afinidad ambos por los receptores D<sub>2</sub> ayudan alcanzar una efectividad mayor de bloqueo de estos receptores de la dopamina.<sup>50</sup> Cabe precisar que esta combinación de fármacos típico y atípico respectivamente, no tiende a producir efectos adversos por su baja potencia. En la combinación de estos fármacos, se observa una buena eficacia de la terapia al tener un bloqueo más eficaz de los receptores D<sub>2</sub> por la acción de ambos fármacos al intervalo de dosis prescrito<sup>22</sup>.

Del segundo grupo la combinación más usada es del **haloperidol** y **levomepromazina**, las precisiones para la levomepromazina fueron indicadas líneas arriba, con respecto al haloperidol, es un antipsicótico potente, indicado en ansiedad grave, agitación psicomotora, en conducta violenta o peligrosamente impulsiva, pero no tiene mucho efecto sobre la sedación del paciente, por lo que la acción es complementaria.<sup>22</sup> Los pacientes tratados con esta combinación fueron aquellos con crisis de estados impulsivos y agresivos, quienes mostraron una

tendencia a agredir a personas de otro género. Esta combinación de antipsicóticos típicos, se caracteriza por su acción combinada en la sedación. El hallazgo de los fármacos típicos más usados haloperidol y levomepromazina, es similar al estudio de Gonzáles y López en el cual se reportó el mayor uso de estos fármacos para el tratamiento de esquizofrenia paranoide<sup>29</sup>.

Del tercer grupo la combinación más utilizada es **clozapina y risperidona**, en cuanto a la clozapina, presenta una actividad antagonista en los receptores D1 y D2, así como en los 5HT, agrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos, este antipsicótico ha presentado una menor incidencia de efectos extrapiramidales.<sup>22</sup> Esta es una combinación de antipsicóticos atípicos, los cuales han demostrado una respuesta más eficaz, al reducir significativamente los síntomas positivos y negativos, en el uso en pacientes resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos. Por otro lado, el uso emergente de los fármacos atípicos clozapina y risperidona, es similar a lo determinado en el estudio de Csernansky, como es surgimiento de los antipsicóticos atípicos como fármacos de primera elección.<sup>26</sup>

Se observa también casos en los que la terapia consiste en 3 fármacos combinados y en otros 4 fármacos combinados, constituidos por fármacos típicos y atípicos. (Tabla N° 6). De acuerdo a la guía canadiense, el mayor uso de antipsicóticos aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos<sup>30</sup>.

#### **4.3.1.3. Combinaciones de antipsicóticos que cuentan con sustento científico**

Se evaluó según contaban con sustento científico de referencia las combinaciones de antipsicóticos prescritas a los pacientes con esquizofrenia paranoide.

Como resultados, tenemos lo siguiente:

Se encontró una buena relación entre los fármacos prescritos para 1% de la población (Gráfico N° 8), por otro lado, se encontró una relación parcial entre los antipsicóticos prescritos para el 47% de la población y finalmente una nula relación de los antipsicóticos para el 51% de la población. Este índice de relación, se obtiene de la evaluación de efectividad de cada antipsicótico y la sinergia farmacodinámica en el tratamiento. Este análisis se relaciona con los resultados mostrados en el estudio sobre prescripción de antipsicóticos en combinación en pacientes con esquizofrenia paranoide<sup>32</sup>. En donde se encontró una incidencia de altas de pacientes con reingresos al utilizar combinaciones de risperidona con aripiprazol (11,8%) y risperidona con olanzapina (5,9%), que en el presente estudio representan el aprox. El 1% de las combinaciones con buena relación.

Estos datos nos muestran que la prescripción que se realiza, generalmente no se basa en guías de tratamiento de los organismos de salud o investigaciones clínicas sobre estos fármacos, sino más bien a la experiencia propia de cada profesional médico, cabe indicar que el promedio de edad de éstos es de 55 años y varios años de experiencia en el campo clínico. Este hallazgo se relaciona con el estudio de lógica de los hábitos prescriptivos de los psiquiatras (Mayet, Smith, Olajide, 2004), en el cual se concluye que la prescripción de fármacos antipsicóticos en combinación se basa en la experiencia propia, que además este juicio coincide con las guías de actuación<sup>33</sup>.

Esta prescripción, si bien es cierto disminuye los síntomas positivos y negativos de la enfermedad, pero no se tiene una certeza de la efectividad y los efectos adversos que puedan generarse por el uso de estos antipsicóticos, por ello los médicos necesitan basar estas prescripciones en investigaciones donde se haya realizado el debido seguimiento farmacológico, la bibliografía encontrada no reporta datos de estudios clínicos longitudinales. Sin embargo el estudio de Csernansky reporta que el uso de antipsicóticos atípicos son importantes para la farmacoterapia a largo plazo de la esquizofrenia, ya que ayuda a prevenir las recaídas en este tipo de enfermedad<sup>26</sup>.

#### **4.3.2. Esquema de tratamiento**

Con respecto a la farmacoterapia, se observa que los fármacos antipsicóticos típicos, tienen una mejor control de los síntomas positivos y son mayormente usados en casos de agudización de la esquizofrenia por su rápida acción, sin embargo en el perfil de uso de medicamentos en este estudio, los más utilizados son los antipsicóticos atípicos, que tienen una efectividad sobre los síntomas positivos, negativos y anímicos, debido a su actividad dopaminérgica y serotoninérgica<sup>34</sup>, que sin embargo requieren una tiempo un poco mayor para el control de estos síntomas, esto se relaciona al estudio de Csernansky y Schuchart, en el cual se concluye que los medicamentos de segunda generación son más eficaces que los de primera en controlar los síntomas a largo plazo y prevenir las recaídas<sup>26</sup>.

Cabe precisar que el grupo de fármacos utilizados para el control de los estados impulsivos de los pacientes fueron las benzodiacepinas, esto se correlaciona a una recomendación de una guía clínica la cual precisa que en casos de emergencia se puede utilizar estos tipos de fármacos<sup>35</sup>.

Para el uso de antipsicóticos atípicos, como la clozapina (segunda generación), se necesita realizar estudios metabólicos y de recuento leucocitario para poder definir adecuadamente el tratamiento, lo que aporta al tiempo que el paciente es hospitalizado en el centro.

##### **4.3.2.1. Dosificación**

Del régimen de dosificación de los fármacos prescritos a los 125 pacientes, se observa que el 91% de los fármacos se usan la dosis adecuada, mientras que el 9% se usan dosis superiores o inferiores.

Con respecto a la **clorpromazina**, es un antipsicótico de menor potencia, actúa sobre los receptores D2, recomendado como tratamiento complementario de la ansiedad grave, agitación psicomotora, excitación y conducta violenta o peligrosamente impulsiva, que sin embargo ejerce esta acción a dosis de 75 mg /día, concentraciones menores a ésta no tienen efectos sobre los síntomas mencionados. Se evidencia dosis bajas en 2 pacientes, que presentaron comportamiento agresivo, sin embargo en el tratamiento indicado, se prescribió un ansiolítico para ayudar a controlar los efectos y conductas de dichos pacientes. El uso de clorpromazina en menor dosis no ha reportado eficacia al controlar los síntomas de la esquizofrenia, pero si una menor incidencia de efectos extrapiramidales, de acuerdo a la revisión de Xiaomeng y Saskia<sup>36</sup>. Este análisis nos lleva a inferir que el uso de menores dosis de este fármaco no está justificado.

El **haloperidol**, en el estudio se encontró que se prescribió a menores dosis (2 casos) y otros casos en mayores dosis; éste fármaco es de mayor potencia y presenta una variedad de efectos adversos, entre ellos los efectos extrapiramidales. A dosis de terapia tiene acción sobre el estado de control deficiente de impulsos y la violencia que presentan tales pacientes. El uso en menor dosis, refiere a una menor incidencia de efectos adversos por ser antipsicótico de mayor potencia. Esta aseveración se relaciona con el estudio (Waraich, Adams, Roqu, Hamill, Marti, 2002) indica que las dosis bajas pueden ser tan efectivas como los rangos de dosis altas y causan un menor número de efectos adversos<sup>37</sup>. El uso en mayor dosis, refiere a la aparición de “síntomas extrapiramidales”, reacciones de pigmentación y fotosensibilidad raras.<sup>22</sup>

La **periciazina**, es un antipsicótico que se puede utilizar para tratamiento de la ansiedad grave, agitación psicomotora o conducta violenta, usualmente a dosis 15-30 mg/día <sup>22</sup>, (estas menores dosis se encontraron en el presente estudio). La dosis usual (75-300mg/día) tiene efectos de sedación.

En cuanto a los fármacos típicos usados en mayores dosis, tenemos a: **flufenazina**, **trifluoperazina**, los cuales son antipsicóticos potentes a dosis normales tienen efectos sobre la agitación psicomotora, la excitación y la conducta violenta o peligrosamente impulsiva. En dosis mayores tienen la capacidad de generar efectos adversos “síntomas extra piramidales”, pancitopenia, trombocitopenia, hipertermia y anorexia.<sup>22</sup> Por lo que este uso de dosis superior no estaría justificado, habiendo otras opciones para mejorar la respuesta al tratamiento de la esquizofrenia, con menor incidencia de efectos adversos<sup>38</sup>.

La **sulpirida**, es un antipsicótico que en dosis altas de 800 mg -2,4g/día, ayuda a controlar los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia.<sup>22</sup> A dosis normales es usado en el tratamiento de trastornos depresivos y de la psicosis agudas y crónicas. Cabe mencionar que los pacientes reingresantes, presentaban una clara agravación de estos síntomas, adicionalmente a dosis bajas de éste fármaco, los síntomas (positivos o negativos se agravan) <sup>22</sup>.

En cuanto a los antipsicóticos atípicos prescritos, se evidencia lo siguiente: el 43% de los atípicos se usan en dosis adecuadas, mientras que el 57% son usados en dosis mayores o menores como se describirá líneas abajo.

En cuanto al **Aripiprazol**, tiene actividad antagonista sobre 5-HT<sub>2a</sub>, eficaz para atenuar los síntomas positivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia, entre los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, ansiedad, mareo y una baja incidencia de efectos extrapiramidales<sup>46</sup>; como vemos a dosis correcta se da una atenuación de los síntomas, los que recibieron menor dosis de aripiprazol presentaban: pensamiento estereotipado, ansiedad, falta de colaboración, conducta alucinatoria y hostilidad. El uso de dosis menores no tiene impacto en la reducción de estos síntomas descritos, por lo que no se justificaría un uso en menor cantidad, cabe acotar que antipsicóticos de primera generación y ansiolíticos se prescriben en este caso.

La **clozapina**, es un antipsicótico que presenta una acción antagonista sobre muchos tipos de receptores (D1, D2 5-HT, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos), adicionalmente es un antipsicótico con menor incidencia en efectos extrapiramidales. Usualmente se usa en pacientes resistentes al tratamiento con antipsicóticos típicos, pacientes que no soportan los efectos extrapiramidales y en casos de agresividad persisten.<sup>22</sup> La combinación con benzodiacepinas está contraindicada y no se recomienda su utilización. Los efectos adversos más frecuentes son la hiperglucemia, hiperlipidemia, ganancia de peso y otros síndromes metabólicos.<sup>47</sup> Se debe evitar prescribir estos fármacos a pacientes que tengan estas enfermedades. El uso en bajas dosis, se prescribe cuando se inicia el tratamiento con clozapina, hasta alcanzar 200-450 mg/día, no se justificaría el uso a bajas dosis.

La **ziprasidona**, es un antipsicótico que presenta alta afinidad por los receptores 5-HT, moderado antagonismo D2 y otros tipos de receptores, debido a ello tienen una alta eficacia por sobre síntomas positivos y negativos y mínimos efectos extrapiramidales y sobre la prolactina<sup>48</sup>. Los efectos adversos son cefalea, náuseas y dispepsia, puede elevar de forma leve y transitoria la prolactina. Por vía intramuscular, la dosis máxima es de 40 mg/día, menor a la dosis por vía oral.<sup>48</sup> Por lo indicado, no se justifica la prescripción en dosis bajas, ya que los efectos adversos son mínimos y la efectividad es recomendable para los síntomas que presentan los pacientes referidos en la hoja de datos. En caso de dosis altas, se relaciona con la aparición de mayores efectos adversos, entre ellos aumento de la prolactina, lo cual es especialmente incómodo en la población masculina.

Según lo encontrado el uso de altas dosis de fármacos típicos y atípicos no se justifica, lo cual se relaciona con lo especificado en la Guía de tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en atención primaria de salud<sup>38</sup>.

#### 4.3.2.2. Intervalo de dosificación

Del total de prescripciones, el 97% se realiza en los intervalos adecuados, de modo que se correlaciona con la efectividad del tratamiento y la baja incidencia de efectos adversos indeseados (Tabla N° 8).

El 3% restante, tiene dosificación con intervalos menores y mayores. Con respecto a los intervalos menores, se observa que la flufenazina (3 casos por vía IM) y el haloperidol (1 caso por vía oral) (típicos de alta potencia, con mayor incidencia de efectos extrapiramidales), por los que en efectos adversos no justificaría usarlos en intervalos menores, en casos de atenuar los síntomas agudos de esquizofrenia se puede usar antipsicóticos atípicos, que presentan buena eficacia sin incidir en graves efectos adversos. Adicionalmente un menor intervalo de dosificación del medicamento hace difícil el cumplimiento farmacoterapéutico, y por ende una probabilidad de recaída en el paciente tratado.

En el caso de mayor intervalo, se tiene a la flufenazina, antipsicótico típico de alta potencia y alta incidencia de efectos adversos, por lo que el uso en mayor intervalo ayuda a evitar la incidencia de estos tipos de efectos, manteniendo la efectividad del tratamiento sobre los síntomas de la esquizofrenia, esto se relaciona con los resultados del estudio de comparación de la eficacia de flufenazina, en el cual el uso de cada 6 semanas en vez de cada 2 semanas puede aumentar el cumplimiento y mejorar el confort de los pacientes, así como reducir la exposición acumulativa antipsicótico, sin aumentar las tasas de recaídas o síntomas<sup>31</sup>.

La guía clínica de práctica clínica sobre esquizofrenia recomienda que el mantenimiento de la farmacoterapia para la prevención de recaídas en las fases estable y de estabilización, con dosis siempre dentro del intervalo de tratamiento recomendado para los antipsicóticos de primera y segunda generación<sup>22</sup>.



#### 4.3.3. Relación diagnóstico – tratamiento (medicamento coadyuvante)

En este punto veremos la relación de los fármacos prescritos para complementar el tratamiento de la esquizofrenia paranoide y su relación de acuerdo a las condiciones de cada paciente y los fármacos antipsicóticos prescritos.

**El primer grupo** de medicamentos (tabla N° 9) corresponde a los anticonvulsivantes, los cuales pueden ser eficaces como coadyuvantes en pacientes con anomalías del electroencefalograma indicativas de una actividad convulsiva y en pacientes con conducta agitada o violenta. Entre los fármacos prescritos, vemos que el más utilizado es el ácido valproico y el valproato de sodio, en estos si se encontró una buena relación entre el uso de éstos y los síntomas que presentaban los pacientes, ya que estos constituyen un grupo de reguladores del humor para los pacientes se presentan agitados, violentos y agresivos, asimismo, el uso de estos ayuda a potenciar el efecto de fármacos antipsicóticos, en especial los atípicos. La relación del valproato (cuyo pico plasmático aparece a las 2 horas de haberse administrado) y la disminución de las concentraciones sanguíneas de los antipsicóticos no se ha demostrado, sin embargo esta combinación es aceptable de acuerdo al estudio de Basan A, Leucht S (2003)<sup>28</sup>.

También, en el caso de la lamotrigina, es un anticonvulsivante perteneciente también al grupo de “reguladores del humor”, el cual ha tenido respuesta en la disminución de los síntomas positivos y además disminución significativa en la escala del PANSS (leve en cuanto a la categorización de síntomas), se ha visto que el empleo de lamotrigina como coadyuvante es segura y efectiva, en cuanto a los efectos adversos no se tiene suficiente evidencia al respecto.

Con respecto a la carbamacepina, no se recomienda su uso en conjunto con clozapina, por el potencial de ambos de producir agranulocitosis<sup>48</sup>, además es

capaz de reducir las concentraciones hemáticas de los antipsicóticos haloperidol, quetiapina, risperidona y aripiprazol (inducción de las enzimas hepáticas)<sup>48</sup>. Por lo que el uso de este anticonvulsivante, no se justificaría en caso que se utilice uno de los fármacos mencionados para el tratamiento. Esta disminución es indicada en la guía de tratamiento farmacológico de los trastornos mentales de la OMS<sup>38</sup>.

**Del segundo grupo** tenemos a los antidepresivos, entre los cuales tenemos como de mayor prescripción a la sertralina (ISRS), clomipramina (ATC) y fluoxetina (ISRS). El uso de antidepresivos se utilizan sobre todo cuando se produce una depresión post-sicótica, difícil de distinguir de los síntomas negativos provocados de los antipsicóticos de primera generación<sup>48</sup>, en la fase aguda debe realizarse con precaución el uso de los antidepresivos, debido a que se puede exacerbar los síntomas psicóticos. En el caso de uso de antidepresivos se tiene las siguientes recomendaciones<sup>22</sup>, se puede utilizar antidepresivos tricíclicos, heterocíclicos, ya que su concentración hemática aumenta con el uso de algunos antipsicóticos, es por ello que se debe hacer un seguimiento del uso de estas combinaciones se puede usar los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para una menor incidencia de efectos secundarios.

En vista de lo indicado y la prescripción de antidepresivos, lo primero sería diferenciar a los pacientes que presentan síntomas negativos o síntomas de depresión, luego, en caso de depresión está bien indicada la prescripción de antidepresivos, de los grupos en los cuales se tienen referencia de uso, como las descritas líneas arriba. Adicionalmente, se le debe hacer un control cada dos semanas para ver la evolución con el tratamiento combinado.<sup>22</sup>

**El 3er grupo** pertenece a las benzodiacepinas, lo cuales son ansiolíticos, entre los cuales vemos un mayor uso al clonazepam, seguido del alprazolam y finalmente al diazepam.

En los pacientes con síntomas afectivos se puede considerar el uso de una benzodiazepina a corto plazo, también tiene utilidad en la fase aguda como coadyuvante en la agitación psicótica o ansiedad, incluso pudiendo reducir la dosis de antipsicótico.<sup>48</sup>

En caso de efectos extrapiramidales ocasionados por el uso de antipsicóticos, como la acatisia (agitación) y el síndrome neurológico maligno, se puede usar el clonazepam.<sup>49</sup>

Por otro lado, se debe controlar el sobreuso de estos fármacos, debido a que la combinación de éstos con clozapina y levomepromazina puede llegar a ser peligrosa, e incluso contraindicada.

El tratamiento de urgencia de la violencia en la esquizofrenia, puede incluir la sedación (con benzodiazepinas) Ejm: diazepam dosis 10-20 mg, combinada con haloperidol 5 mg.

El uso de los ansiolíticos, estaría justificado en casos de fase aguda y extrema violencia por parte de los pacientes, sin embargo no es útil para reducir los efectos de los efectos extrapiramidales, en este caso se debería ajustar la dosis o buscar antipsicóticos de 2da generación, que presentan poca tendencia a ocasionar estos efectos, cabe indicar que no se debe utilizar con clozapina por el riesgo de producir una sedación intensa. Este es el segundo grupo más empleado. Lo comentado se relaciona con lo indicado en la guía de tratamiento de la esquizofrenia<sup>22</sup>.

**El 4to grupo** corresponde a los antipsicóticos, en este, se encuentra el carbonato de litio. Este fármaco se encuentra clasificado dentro del grupo de “reguladores del humor” por lo que es recomendable utilizarlo en la fase aguda donde se evidencia un nivel alto de agresividad e impulsos, el uso combinado de litio con antipsicóticos, presenta mejoras en el tratamiento y es bien tolerado por los pacientes, de acuerdo a una revisión de estudios realizados<sup>39</sup>.

Al añadirlo a los antipsicóticos aumenta la respuesta antipsicótica y reduce los síntomas negativos, así como los afectivos. La combinación de un tratamiento antipsicótico con litio puede producir confusión y desorientación y aumentar la probabilidad de que se produzca un síndrome neuroléptico maligno. Por lo que su uso en combinación con los antipsicóticos de alta potencia, podrían provocar este efecto adverso. Sin embargo la literatura técnica indica el beneficio de usar este antipsicótico en esquizofrenia resistente, asimismo se debe hacer seguimiento a este tratamiento, ya que los datos no son concluyentes<sup>39</sup>.

**El 5to grupo**, corresponde al agente colinérgico biperideno, el cual, para el tratamiento de la esquizofrenia resistente, se utiliza como agente profiláctico para los síntomas extrapiramidales, asimismo se puede utilizar en la reacción extrapiramidal aguda (REA), que es generalmente causado por los antipsicóticos típicos. Se observa que el biperideno es utilizado en conjunto con haloperidol (para evitar las distonías que son producidas por el uso del antipsicótico típico de alta potencia). En los resultados, se evidencia que la mayoría de los pacientes son prescritos con este anticolinérgico (el pico plasmático se alcanza a 3,5 horas de la administración, siendo la vida media de 24 horas) para minimizar los síntomas causados por el uso de fármacos potentes.<sup>38</sup> El uso de biperideno con el mismo fin es también indicado en la guía de tratamiento farmacológico de trastornos mentales de la OMS<sup>38</sup> y en el artículo de terapéutica de la esquizofrenia de la revista argentina de clínica neuropsiquiátrica<sup>40</sup>.

**En el 6to grupo**, tenemos al beta-bloqueante propranolol, usado en el tratamiento de la agresión en la fase aguda de la esquizofrenia, asimismo, también se le puede utilizar generalmente en el tratamiento de la acatisia producida por el uso de antipsicóticos típicos. Según los resultados observados, especialmente se podría justificar el uso en pacientes con hipertensión. Como tratamiento coadyuvante se usa generalmente en mayores dosis, por lo que la presión arterial se debe monitorear en estos pacientes<sup>22</sup>.

#### 4.4. Del estudio cuantitativo de consumo

##### 4.4.1. Número de pacientes con esquizofrenia paranoide que recibieron tratamiento combinado de antipsicóticos del total de pacientes con esquizofrenia paranoide

En los resultados se observó que en el mes de Junio hubo mayor incidencia de politerapia, que constituye el 90% de los pacientes hospitalizados. (Tabla N° 10)

En general se observó que se prescribió un tratamiento en combinación con dos o más antipsicóticos a la población de entre 70% - 90% que ingresó mensualmente al área de Salud Mental del Hospital Rebagliati. Lo cual hace un número importante de pacientes, por lo que el uso de estos fármacos debe ser estudiado, para mejorar la calidad de vida de los pacientes, esto es especialmente importante ya que actualmente no se tiene información o guías que recomienden o pauten el uso de antipsicóticos en combinación. Sin embargo a pesar que la literatura y las guías de tratamiento apartan de manera uniforme a los clínicos de la politerapia, esta parece ser la regla más que la excepción, de acuerdo a lo referido en el estudio de Stahl. También en su estudio se recomienda algunas pautas terapéuticas a considerar por los profesionales antes de prescribir una terapia combinada<sup>27</sup>.

##### 4.4.2. Unidades consumidas por medicamento antipsicótico

En cuanto a las unidades consumidas de medicamento, se encontró que los medicamentos más consumidos en unidades de dosificación son la **risperidona** y la **clozapina** (Tabla N° 11). Los cuales serían los medicamentos atípicos de primera línea para tratar la esquizofrenia paranoide en el área de psiquiatría del hospital en el que se realizó el estudio. La elección de los médicos por éste fármaco, se debe por la efectividad de ambos medicamentos, una menor

probabilidad de generar efectos adversos y su acción para prevenir recaídas<sup>26</sup>, en estudios de comparación de ambos antipsicóticos eran igual de eficaces. Sin embargo, la risperidona es mejor tolerada. Lo cual también es concordante con lo enunciado en la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid<sup>22</sup>. En cuanto a la clozapina, presenta poca incidencia de efectos extrapiramidales, asimismo, posee uno de los perfiles receptoriales más complejos de toda la psicofarmacología cuando es utilizado como monofármaco, sin embargo en politerapia, el uso en conjunto con otros medicamentos debe evaluarse para cada caso particular y reportar los resultados o los efectos observados en el tratamiento del paciente<sup>22</sup>. Sin embargo se debe tener un seguimiento de recuento leucocitario y control metabólico de los pacientes que reciben tratamiento por estos antipsicóticos.

De acuerdo a alertas generadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EMPS), se alertó sobre el incremento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebro vasculares (ACV) asociado al uso de olanzapina y risperidona, e incluso se han tomado mayores medidas de restricción de uso de estos antipsicóticos, por lo que se debe tener mucha precaución al prescribir estos medicamentos, especialmente al grupo de la tercera edad.

Cabe precisar que de acuerdo a la guía de tratamiento farmacológico de trastornos mentales de la OPS, los fármacos cuya eficacia y seguridad han sido comprobadas son el haloperidol, flufenazina y clorpromazina y estos son los recomendados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>38</sup>.

Los fármacos más consumidos luego de la clozapina y la risperidona, fueron la **levomepromazina** y la **trifluoperazina**, ambos fármacos antipsicóticos típicos, los cuales son efectivos para el control de los periodos de agitación de las fases agudas de la esquizofrenia, cabe resaltar que estas fase de excitación, era presentada por la mayoría de pacientes cuyas historias fueron revisadas, sin embargo es importante el seguimiento por la hipotensión que ocasiona

(levomepromazina)<sup>22</sup>. Este perfil de medicamentos usados, son similares a los mostrados por Hungría, en el “Estudio de utilización de antipsicóticos en la esquizofrenia en hospitales de España, Estonia, Hungría y Cuba”<sup>41</sup>, en donde el porcentaje de uso de los antipsicóticos atípicos son diferentes: Risperidona (25%) y el de la clozapina (45%), para el presente estudio, Risperidona (44%) y Clozapina (20%).

Adicionalmente el fármaco típico de primera línea la Levomepromazina, con un porcentaje de uso del 14%.

#### **4.4.3. Dosis diaria definida (DDD) de antipsicóticos**

En cuanto al cálculo de dosis diaria definida para el presente estudio, se observó que en la mayoría de casos, los pacientes recibieron un tratamiento en el cual la dosis diaria administrada fue mayor a la Dosis diaria definida DDD establecida por la OMS para estos medicamentos antipsicóticos.

Esto se debe a que en las fases iniciales se aumentó la dosis para controlar las fases agudas de la esquizofrenia, ya luego en la fase de mantenimiento la dosis se ajustaron para tener un efecto antipsicótico sostenido.

Los mayores valores de número de DDD consumidas corresponden a la risperidona, el haloperidol (IM), la clozapina y la flufenazina (IM). Estos valores se correlacionan con el ítem de unidades consumidas ya que los antipsicóticos atípicos son los más consumidos.

Cabe tener en cuenta que estas interpretaciones suponen que la dosis diaria prescrita (la cantidad realmente recetada a un enfermo) es igual que la dosis diaria definida, pero en este caso se demuestra que no necesariamente es así, ya que al no contar con guía terapéuticas para el uso de antipsicóticos combinados,

los profesionales de salud hacen uso de su juicio experto para la prescripción de medicamentos.

El mayor uso de estos psicofármacos en el presente estudio se debe al control que deben hacer para minimizar los síntomas positivos de la esquizofrenia (los antipsicóticos típicos muestran un mejor perfil para el tratamiento de estos síntomas)<sup>22,38</sup>.

Se sabe que los antipsicóticos típicos tienen mayor probabilidad de ocasionar efectos extrapiramidales, es por ello que en una gran cantidad de pacientes se ha observado el uso concomitante con coadyuvantes (los grupos que son usados por mayor cantidad de pacientes son los siguientes: agente colinérgicos, 93 pacientes y ansiolíticos, 73 pacientes) (tabla N° 9).

Adicionalmente a esto, se debe llevar un mayor seguimiento de los pacientes que son prescritos con estas dosis de antipsicóticos, ya pueden sufrir eventos que supongan un reingreso al área de salud mental del hospital. (Tabla N° 14).

#### **4.5. Del estudio de las consecuencias de la utilización**

##### **4.5.1. Respuesta al tratamiento**

Este indicador se evaluó a partir de las fichas de ingreso que están anexadas a las historias clínicas, en donde los médicos tratantes detallan los síntomas de la esquizofrenia, a través de estos datos aplicamos la clasificación de la escala PANSS para cada paciente, si bien la data primaria se detallan los tipos de síntomas, estos no son evaluados numéricamente por el médico, por lo que se consideró la evolución en la mejora de la enfermedad en el tiempo.

Sin embargo en nuestro estudio utilizamos el método para cuantificar y conocer el impacto del estado actual de la enfermedad de los pacientes.



De acuerdo a los resultados se observa que el 65% de los pacientes exhiben una buena respuesta al tratamiento prescrito, por lo que nos refiere que el uso, combinación de fármacos (cabe precisar aquí a los fármacos coadyuvantes), dosis e intervalos de dosificación, han sido los idóneos, en la mayoría de casos, de acuerdo a las características de cada paciente, a la evaluación previa y el juicio experto de los profesionales médicos de la unidad de salud mental del hospital Rebagliati Martins.

Se observan casos en que la respuesta al tratamiento es intermedia en un 29,4% y mala en un 5,6%. En estos casos, se debe tener cuidado, en primer lugar de la correcta prescripción del fármaco para la condición clínica del paciente, también la adherencia que ha tenido el paciente al tratamiento farmacológico planteado, asimismo si los pacientes tienen signos visibles y medibles de condiciones fisiológicas que puedan alterar la farmacodinamia o farmacocinética de la acción de los fármacos o los efectos adversos que se puedan estar presentando que no permitan una buena respuesta al tratamiento. Estos aspectos a revisar están establecidos en la guía práctica clínica sobre esquizofrenia y el trastorno psicótico incipiente<sup>22</sup> y el estudio de Stahl<sup>27</sup>.

#### **4.5.2. Adherencia al tratamiento**

En cuanto a este punto, se observa que un 68% (Gráfico N°9) de los pacientes tuvieron buena adherencia al tratamiento, lo que se correlaciona con el porcentaje de pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento. Esto se condice con el estudio de adherencia terapéutica en la esquizofrenia, en el cual nos refiere que la adherencia de tratamiento conlleva a un mejor pronóstico del tratamiento para tratar la esquizofrenia. Según el estudio de Gliner y Cañas<sup>42</sup>.

Asimismo, en este punto se observa que los tratamientos prescritos, en su mayoría no tuvieron efectos adversos que impidieran que el paciente siga consumiendo su medicación en pro de mejorar su calidad de vida y los cuadros de

esquizofrenia que presentaba. En general se observó el uso de 2 antipsicóticos combinados, a intervalos adecuados según las guías clínicas<sup>22</sup> y la OMS. Lo encontrado en el presente estudio es un referente del tipo de prescripción que se realiza en el área de salud mental, porque se enfoca en primer lugar a evitar efectos adversos en este tipo de pacientes, quienes son más susceptibles a cambios de percepciones y estímulos desagradables, dichos factores pueden influir en el abandono de la terapia farmacológica, por ello es necesario el seguimiento y establecer una farmacoterapia más simple en base a fármacos atípicos que ayudan a evitar las recaídas<sup>26</sup>.

Cabe precisar que el fármaco coadyuvante que se prescribió en mayor cantidad fue el biperideno, utilizado para atenuar las reacciones adversas de los antipsicóticos usados en combinación, o usados en mayor dosis. Este fármaco se encuentra recomendado en la guía de manejo de la OMS<sup>38</sup>.

Por otro lado, un papel importante en este aspecto de la adherencia al tratamiento (esto se evidencia en la recaída del paciente que origina e ingreso al hospital), reside en el entorno e interacción de los familiares o personas que están al cuidado del paciente esquizofrénico, ya que estas son las que le van a suministrar los medicamentos, por el estado psicológico de estos pacientes que imposibilita un desenvolvimiento y cuidado de sí mismos. Por ello es importante el papel del médico quien debe concientizar a las personas responsables del paciente, por lo general la familia de acuerdo al estudio en cuanto a la supervisión para la adecuada autoadministración de los medicamentos y rigurosidad de las dosis de psicofármacos, respecto al horario y cantidad prescrita.<sup>22</sup> Este hallazgo se relaciona con lo postulado en el estudio de Leal Soto, Espinoza Cortés y Vega Terrazas (2012), ya que en el estudio se encontró un 75% de los pacientes recibían apoyo familiar adecuado, con respecto a esto último, se encontró que la mayor parte de los entrevistados reportó que se atiende satisfactoriamente a sus necesidades básicas, se implica fuertemente en el tratamiento y se preocupa de supervisar la medicación, favorece la autonomía de los pacientes, la integración en la comunicación y las expresiones familiares de afecto<sup>43</sup>.

En cuanto al 32% que tuvo una mala adherencia, esto se debió básicamente al pobre apoyo familiar o de personas que cuidaran de ellas durante el tratamiento. Cabe resaltar que en este aspecto también juega un papel importante la incidencia de efectos adversos que se puede generar por la farmacoterapia ya sea por el uso de altas dosis del fármacos o la combinación de 2 antipsicóticos o el empleo de intervalos diferentes a los recomendados en las guías clínicas<sup>22</sup>. Estos aspectos fueron revisados en puntos anteriores, lo que haría indicar que la baja adherencia resultaría del poco apoyo familiar y la prescripción no adecuada de fármacos combinados a este tipo de pacientes. Los efectos no deseados que se manifiestan en el paciente, harían difícil realizar la terapia con evolución negativa sobre el estado mental y conductual.

#### **4.5.3. Seguridad del tratamiento**

Se debe mencionar que los profesionales de la Salud, debemos transmitir la confianza y la seguridad de que el tratamiento que se está prescribiendo es el más seguro y eficaz para el paciente. Y según este estudio, es difícil cuando no se tiene guías o referencias consensuadas para el uso de psicofármaco en combinación para el tratamiento<sup>27</sup>.

Del total de pacientes observados, el 12% (15 pacientes de los 125), tuvieron un cambio de fármacos en su receta, los motivos fueron 3 básicamente: falta de eficacia, por seguridad y por poca adherencia al tratamiento (Gráfico N°10).

De los tratamientos que fueron cambiados por presentarse falta de seguridad, se tuvo como denominador común, en los 6 tratamientos, al Haloperidol, que como fue indicado, es un antipsicóticos típico de alta potencia y está relacionado con la aparición de efectos extrapiramidales, trastornos de

movimiento, síndromes metabólicos como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y efectos cardiovasculares<sup>22</sup>.

Como se evidencia en el cuadro de RAM's presentadas (Tabla N° 13), en todos los casos se dan efectos extrapiramidales derivados del uso del haloperidol, por la prescripción en mayor dosis de este fármaco, cabe mencionar que, no se aplicó un anticolinérgico que ayude a controlar los efectos extrapiramidales (disonía y efectos parkinsonianos). El tratamiento modificado implicó la elección del uso de un antipsicótico atípico de menor potencia. Esta prescripción se relaciona con lo postulado en el estudio de Csernansky en relación al uso de medicamento atípico para el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia.

Otra reacción adversa es la sedación (se evidencia en 2 casos), que se presentó cuando se usó el fármaco levomepromazina en combinación con el haloperidol, el primer fármaco mencionado es un antipsicótico típico de baja potencia que puede ocasionar sedación e hipotensión, sin embargo se utiliza para controlar síntomas como agresividad e intensa agitación, cabe indicar que la sedación en un paciente agitado en la fase aguda puede tener efectos terapéuticos, pero en la fase de mantenimiento puede ser un problema, y mejorará con la reducción de la dosis diaria, una única toma nocturna o el cambio a otra medicación menos sedante<sup>22</sup>.

Cada caso se debe evaluar individualmente, como se mencionó, el uso de antipsicóticos a dosis mayores fueron prescritas para el haloperidol, cabe precisar que este fármaco tiene mayor probabilidad a generar eventos adversos al ser usado en mayores dosis. También se encontró que los pacientes que recibieron una polifarmacia de 3 medicamentos llegaron a presentar reacciones adversas, porque los tres fármacos combinados aportaban sobre el efecto adverso encontrado. Finalmente el uso de los antipsicóticos típicos combinados generó efectos extrapiramidales en 4 pacientes.

Otro aspecto que se revisó en el estudio abarca las potenciales interacciones medicamentosas y los efectos que estas puedan generar en el paciente. Del cuadro mostrado (Tabla N° 15) se observó que 50 pacientes (33%) está potencialmente expuesta a sufrir sedación en la fase de mantenimiento de tratamiento, lo cual puede ocasionar molestias en el desenvolvimiento interpersonal y social de estas personas, 21 pacientes (17%) son potencialmente propensos a presentar eventos adversos por aumento de la concentración de valproato y 8 pacientes (6%) podrían experimentar una ineficacia del tratamiento por clozapina y 6 pacientes (5%) ineficacia del tratamiento por risperidona.

Como vemos, son muchas las interacciones potenciales, de ellas destaca la sedación, es por ello que se debe realizar un seguimiento farmacológico periódico más frecuente de la respuesta o de los efectos que pueda presentar el paciente, asimismo, se debe reportar todo evento relacionado a la terapia que se esté empleando en los pacientes.

Para poder hacer una mejor atención de estas potenciales interacciones se debe emplear la guía de tratamiento de trastorno de la OMS<sup>38</sup> y la guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente<sup>22</sup>.

## VI. CONCLUSIONES

1. La población se caracterizó de acuerdo a los siguientes hallazgos: la mayor frecuencia en la muestra de pacientes corresponden al grupo etáreo de 50 a 54 años de edad, el 78% de los pacientes estudiados provienen de la ciudad de Lima y el 87% de estos pacientes son solteros.
2. El 71% de los pacientes presenta un tiempo de diagnóstico de entre 10 a 35 años, según el transcurrido desde la agudización de los síntomas psicóticos hasta el ingreso al servicio de hospitalización fue de 60 días y los síntomas característicos de la enfermedad cuantificados bajo la escala de PANSS. En el 61% de los casos estudiados, el tiempo de hospitalización no fue mayor a 55 días. El 30% de la población estudiada presentaron reingresaron al hospital dentro de los primeros 6 meses de tratamiento, siendo las principales causas para el reingreso de los pacientes son: poco apoyo familiar, efectos adversos generados por el uso de los antipsicóticos, tratamiento farmacológico complejo y enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión, toxicomanías).
3. La prescripción de medicamentos antipsicóticos, en la mayoría de casos, se basa en el juicio experto de los profesionales médicos del centro de Salud. Se analizó la utilización de las combinaciones de antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide, encontrándose una adecuada utilización en el 65% de los casos y una utilización no adecuada en el 5,6%de casos. La **polifarmacia** es una práctica de tratamiento generalizada por parte de los profesionales de salud del área de psiquiatría del hospital Eduardo Rebagliati Martins, siendo la combinación de 2 antipsicóticos la más utilizada (78% de los casos). En el 91% de los casos se prescribe en la dosis adecuada y en el 97% los intervalos de dosificación son adecuados. Se halló información científica que respalda la

combinación entre el uso de los antipsicóticos y anticonvulsivante (relación total).

4. La risperidona es el fármaco que se usan en mayor cantidad para el tratamiento de la esquizofrenia paranoide, este tiene un consumo total de más de 25 076 unidades en el periodo evaluado. Otros fármacos consumidos son: clozapina, haloperidol y la flufenazina.
5. En la población estudiada, la respuesta al esquema de tratamiento fue buena en el 68% de los casos. En 5% de pacientes ha generado efectos adversos y el 72% del resto de prescripción tienen potencial a desarrollar interacciones farmacológicas. El 12% de los pacientes tuvieron un cambio de terapia, siendo la principal causa la falta de eficacia. Se halló buena respuesta y buena adherencia (65% y 68% de los casos), indicando un adecuado esquema de prescripción.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- 1.- Se debe establecer una guía para la prescripción de fármacos antipsicóticos en combinación.
- 2.-Realizar un estudio de costo beneficio del uso de antipsicóticos típicos (que son más eficaces en el tratamiento de los síntomas característicos en esta fase de la esquizofrenia) vs los antipsicóticos atípicos (más utilizados en el estudio), para determinar un ahorro en el tratamiento de esta enfermedad.
- 3.-Implementar en el marco de la atención farmacéutica un mayor monitoreo clínico en los pacientes que reciben fármacos típicos, para mejorar el cumplimiento de los intervalos de dosificación, y la cantidad de fármaco dosificada, en especial en las dosis de mantenimiento de los fármacos típicos en donde se aprecia mayor incumplimiento en los intervalos de dosificación establecidos. Asimismo al realizar una revisión más exhaustiva de la medicación se determinara el perfil de seguridad de los fármacos que son prescritos a dichos pacientes.
- 4.- Completar los registros de datos sobre las fechas de administración de los antipsicóticos, así como también de datos importantes como son los parámetros de medida de la evolución de las enfermedades psiquiátricas, resultados de exámenes físicos y de laboratorio de los pacientes, importantes para la realización de posteriores investigaciones.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIMH, Esquizofrenia  
[<http://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/esquizofrenia-2011/index.shtml>]. Maryland: Nimh.nih.gov; 2011- [actualizada el 2011; acceso 30 de abril del 2015]. Disponible en: [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov)
2. Asociación Psiquiátrica de América Latina. Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico (GLADP). América Latina, Sección de Diagnóstico y Clasificación de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL). 2004. Página 131.
3. Lozano, J. Etiopatogenia, síntomas y tratamiento de la esquizofrenia. Elsevier. 2002; 20 (21): 105 – 110.
4. Stephen, M. Describing an Atypical Antipsychotic: Receptor Binding and Its Role in Pathophysiology. Primary Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5 (3): 9 – 10.
5. Nielsen, R., Nielsen, J. Antipsychotic Drug Treatment for Patients with Schizophrenia: Theoretical Background, clinical Considerations and Patient Preferences. Clinical Medicine: Therapeutics. 2009; 10 (1): 1055 – 1055.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. AATRM 2009; 05: 51 – 51, 52 – 59.
7. Black, D., Andreasen, N. Introducción a la Psiquiatría. 5º Edición. Argentina. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2012. Pág. 420.
8. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. AATRM 2003; 01: 15 – 17.
9. Thomas, R., Paton, C. Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenia: Benefits and Risks. CNS Drugs. 2011; 3 (25): 383 – 384.
10. Freudenreich, O., Goff, D. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 23 – 30.

11. Pandurangi AK, Dalkilic A. Polypharmacy with second – generation antipsychotic: a review of evidence. J Psychiatric Pract 2008; 14: 345 – 345.
12. Goodwin G, Arango C, Davidson M. Ventajas y desventajas del tratamiento de combinación con antipsicóticos. Reunión ECNP Consensus, marzo del 2008, Niza. Psiquiatr Biol, 2011; 18(2): 62 – 62.
13. Weiner E, Conley R R, Ball P, Feldman S, Gold J, Kelly D, Wonodi I, McMahon R, Buchanan R. Adjunctive Risperidone for Partially Responsive People with Schizophrenia Treated with Clozapine. Neuropsychopharmacology. Baltimore. 2010; 35(11): 2274–2283. Pág. 29.
14. Black, D., Andreasen, N. Introducción a la Psiquiatría. 5º Edición. Argentina. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2012. Pág. 421- 423.
15. Alerta DIGEMID Nº 52 - 2007 Hiperglicemia Y Diabetes Por El Uso De Antipsicóticos Atípicos. 11 de Setiembre del 2007. . Basada en la referencia de la revisión de la FDA:  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm165253.htm>
16. Organización Mundial de la Salud. Tratamiento Farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud. 2010. Washington. Pág. 15.
17. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. Madrid. 2005. Págs. 549.
18. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. España. 2005. Págs. 272.
19. Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. Madrid. 2005. Págs. 294 - 295.
20. Moreno Cidoncha, Esther. Esquizofrenia [Internet]. Psicología Online Formación, autoayuda y consejo online. Disponible en:  
<http://www.psicologia-online.com/colaboradores/esther/esquizofrenia1/>
21. Sacco, M; Rodríguez, R C. Reingresos de pacientes esquizofrénicos a un año de su alta. [Internet]. Alcmeon. Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. Fundación Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. Año

XII, vol 10, N°1, julio de 2001. Disponible en:  
<http://www.alcmeon.com.ar/10/37/Sacco.htm>

22. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. N° 2006/05-2.
23. Morriss R, Vinjamuri I, Faizal M, Bolton C, McCarthy J. Entrenamiento para reconocer los signos tempranos de recurrencia en la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 2. Art. No.: CD005147. DOI: 10.1002/14651858.CD005147
24. Arévalo Ferrera, J. Intervenciones familiares en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia: aproximaciones recientes. Madrid, España. Universidad autónoma de Madrid. Estudios de psicología 1990. Pag: 170-173.
25. Cabello Rangel Héctor, Díaz Castro Lina, Arredondo Armando. Costo-efectividad de intervenciones para esquizofrenia en México. Salud Ment [revista en la Internet]. 2011 Abr [citado 2015 Ene 24] ; 34( 2 ): 95-102. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252011000200002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000200002&lng=es)
26. Csernansky JC , Schuchart EK, "Tasas de Recaídas y Rehospitalizaciones en Pacientes con Esquizofrenia. Efectos de los Antipsicóticos de Segunda Generación". Revista: Relapse and Rehospitallisation Rates in Patients with Schizophrenia. Effects of Second Generation Antipsychotics CNS Drugs 2002; 16(7): 473 – 483.
27. Stephen M. Stahl. Nuevas guías para el uso de la polifarmacia antipsicótica. Revista de psiquiatría y salud mental. Barcelona, 2013. Pág. 97-100.
28. Basan A, Leucht S. Valproato para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

29. González Hernández I.; López Guerra R.; Hernández Parets M.; Alfonso Hidalgo A.; Arias Gallardo A.; Jiménez Hernández L. Neurolépticos en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide del paciente hospitalizado. *Revista cubana de farmacia*. 2008; 42: 4 – 5.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal use recommendations for atypical antipsychotics: combination and high-dose treatment strategies in adolescents and adults with schizophrenia. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2011 Dec. 30 p. [50 references] This NGC summary was completed by ECRI Institute on January 16, 2013.
31. Carpenter WT , Buchanan RW , Kirkpatrick B , Lann HD , Breier AF , Summerfelt AT. Comparación de la eficacia de flufenazina decanoato de inyecciones cada 2 semanas versus cada 6 semanas. *Revista The American journal of psychiatry*. 1999. Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/es/documents/75051d107f93f9bf229116142b3a70adea1d9ba8>
32. Echarri Arrieta E, Martínez Bahamonde F. Estudio de prescripción de antipsicóticos en combinación en pacientes con esquizofrenia paranoide. Complejo hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España. 2013. Sociedad española de farmacia hospitalaria Congreso nacional de la SEFH. Comunicaciones científicas. Pag. 137-138.
33. Mayet, Soroya; Smith, Michelle; Olajide Dele. La lógica de los hábitos prescriptivos de los psiquiatras. *The european journal of psychiatry*. Eur. J. Psychiat. 2004; 18(3):190 – 192.
34. Gallego Clau, Tania. Intervención clínica de enfermería. Esquizofrenia paranoide. Cataluña, España. Universidad de Lleida, Facultad de enfermería, grado en enfermería. Trabajo de fin de grado (curso 2012-2013). Junio de 2013. Pág. 12.
35. Ministerio de Salud (MINSAL), Guía de atención para esquizofrenia.
36. Xiaomeng Liu, Saskia De Haan. Dosis de clorpromazina en pacientes con esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD007778. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

37. Waraich PS, Adams CE, Roque M, Hamill KM, Marti J. Dosis de haloperidol para la fase aguda de la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida).[Internet] Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. 06 de febrero de 2002. Disponible: <http://www.fisterra.com/guias2/cochrane/AB001951-ES.htm>
38. Organización Panamericana de la Salud. "Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud". Washington D,C. 2010. ISBN: 978-92-75-33113-2. Págs. 10-11.
39. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Litio para el tratamiento de la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
40. Monchablon Espinoza, Alberto. Terapéutica de la esquizofrenia. Revista Argentina de Clínica neuropsiquiátrica. Fundación argentina de clínica neuropsiquiátrica. Año XIV, vol 11, N°3, junio de 2004.
41. Gonzales, Idilio; Cáceres, Macarena, Llerena, Adrián; Berezc Roland. "ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN LA ESQUIZOFRENIA EN HOSPITALES DE ESPAÑA, ESTONIA, HUNGRÍA Y CUBA". Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana 2004;1: 2- 3.
42. García I, Granada J, Leal M, Sales R, Lluch M, Fornés J, Rodríguez J.. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso de enfermería en salud mental. Esp Psiquiatr. 2010; 38(1):1-45.
43. Leal F, Espinosa C, Vega J, Vega S. Sobrecargas objetivas y nivel de apoyo familiar a pacientes adultos con esquizofrenia. Salud Uninorte. 2012; 28 (2): 218-226.
44. Ministerio de salud. ESQUIZOFRENIA ES UNO DE LOS TRANSTORNOS MENTALES MENOS FRECUENTES PERO DE MAYOR IMPACTO EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA PERSONA. 28/01/2013. Ver en página web: [http://www.minsa.gob.pe/portada/prensa/nota\\_completa.asp?nota=12133](http://www.minsa.gob.pe/portada/prensa/nota_completa.asp?nota=12133)

45. Van Os, J. y cols. (2005) "The schizophrenia environment" *Current Opinion in Psychiatry*, 18:141–145.
46. McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs*. 2002;16(11):779-86
47. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *AATRM* 2009; 05: 59 – 60
48. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *AATRM* 2009; 05: 64, 65, 66
49. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *AATRM* 2009; 05: 124
50. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. *AATRM* 2009; 05: 53, 63-64

## **IX. ANEXOS**

## ANEXO N°1

### Ficha de Recolección de datos

N° de Historia clínica: _____	Fecha: _____
Iniciales del Paciente: _____	Médico: _____
N° de asegurado: _____	

Datos Personales:			
Edad: _____	Fecha. de nac.: _____	Estado civil: _____	
Sexo:      Masculino		N° hijos: _____	
Dirección: _____		Lugar de nacimiento: _____	
Profesión: _____		Grupo étnico: _____	

Información Médica:	
Diagnóstico principal: _____	
Fecha de diagnóstico: _____	
Enfermedades concomitantes: _____	
Alergias: _____	Toxicomanías: _____

Características de la enfermedad:	
Signos positivos:	_____
Signos negativos:	_____
Signos cognitivos:	_____
Signos afectivos:	_____
Valor de PANSS:	



Otros aspectos:					
Conciencia de enfermedad:	<table border="1"><tr><td>Sí</td></tr></table>	Sí	<table border="1"><tr><td>No</td></tr></table>	No	Tipo de trabajo: _____
Sí					
No					
Apoyo familiar:	<table border="1"><tr><td>Sí</td></tr></table>	Sí	<table border="1"><tr><td>No</td></tr></table>	No	
Sí					
No					
Trabaja actualmente:	<table border="1"><tr><td>Sí</td></tr></table>	Sí	<table border="1"><tr><td>No</td></tr></table>	No	
Sí					
No					
Sufrió de violencia:	<table border="1"><tr><td>Sí</td></tr></table>	Sí	<table border="1"><tr><td>No</td></tr></table>	No	
Sí					
No					
Persona que vela por la salud del paciente:	_____				
Antecedentes familiares:	_____				

## ANEXO N° 2

### Clasificación de los antipsicóticos utilizados en el Servicio de Hospitalización de Psiquiatría General

ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN					
Grupo Farmacológico	Código ATC	Principio Activo	Vía de Administración	DDD (mg)	Intervalo de Dosificación
Fenotiacinas con cadena lateral alifática	N05AA01	Clorpromazina	Oral	300	
	N05AA02	Levomepromazina	Oral	300	
	N05AC01	Periciazina	Oral	50	
Piperacinas con estructura piperazínica	N05AB02	Flufenazina	Parenteral	1	
	N05AA05	Trifluoperazina	Parenteral	100	
Benzamidas	N05AL01	Sulpirida	Oral	800	
Butirofenonas	N05AD01	Haloperidol	Oral	8	

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN					
Grupo Farmacológico	Código ATC	Principio Activo	Vía de Administración	DDD (mg)	Intervalo de Dosificación
Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	N05AH02	Clozapina	Oral	300	
	N05AH03	Olanzapina	Oral	10	
	N05AH04	Quetiapina	Oral	400	
Otros antipsicóticos	N05AX08	Risperidona	Oral	5	
	N05AX12	Aripiprazol	Oral	15	
Derivados del indol	N05AE04	Ziprasidona	Oral	80	
	N05AE04		Intramuscular	40	

### Anexo N° 3

#### Interacciones farmacológicas entre el litio y los antipsicóticos

Medicamento Antipsicótico	Efecto	Mecanismo	Consecuencias y recomendaciones
<b>Haloperidol</b>	Ligero aumento de los niveles de litios (de significado clínico escaso o nulo)	Desconocido	Se han descrito varias reacciones neurotóxicas graves (delirium, síndromes extrapiramidales graves y lesión orgánica cerebral), pero su administración conjunta no está contraindicada. En una revisión conjunta se sugiere que el uso combinado parece seguro con niveles de litio < 1,0 mmol/L. deben tenerse en cuenta los antecedentes de reacciones extrapiramidales.
<b>Fenotiazinas</b>	Disminuyen los niveles de clorpromazina hasta concentraciones no terapéuticas	Desconocido	Se han descrito signos extrapiramidales graves y efectos secundarios neurotóxicos en el caso de combinación con litio son infrecuentes e inexplicables. Se recomienda que ante el comienzo de manifestaciones neurológicas graves se practique un electroencefalograma y se retiren los fármacos.
<b>Clozapina</b>		Desconocido	Descrito síndrome neuroléptico maligno, mioclonías, delirio, convulsiones. No todos los pacientes desarrollan una reacción tóxica. Mantener litemias no superiores a 0,5 mmol/L.
<b>Risperidona</b>		Desconocido	Se ha descrito <i>delirium</i> .

**FUENTE:** Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. España. 2005. Págs. 549.

#### Anexo N° 4

#### Interacciones farmacológicas entre la carbamazepina y los antipsicóticos

<b>Medicamento Antipsicótico</b>	<b>Efecto</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Consecuencias y recomendaciones</b>
<b>Clorpromazina</b>	Aumento de niveles de carbamazepina Disminución de niveles de clorpromazina	Desconocido	Neurotoxicidad. Vigilar niveles de carbamazepina. Agravación de síntomas psicóticos.
<b>Haloperidol</b>	Disminución de haloperidol hasta casi la mitad Disminución de niveles de carbamazepina	Aumento del metabolismo hepático del haloperidol por inducción enzimática	Si se retira la carbamazepina, disminuir la dosis de haloperidol. Vigilar el desarrollo de distonía y el aumento de niveles de carbamazepina. Neurotoxicidad.
<b>Clozapina</b>	Disminución de niveles séricos de clozapina hasta la mitad	Por inducción de CYP1A2 y CYP3A4	Los fabricantes de clozapina aconsejan evitar el empleo de carbamazepina y clozapina por riesgo de supresión de médula ósea. También se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno.
<b>Olanzapina</b>	Disminución de niveles de olanzapina	Inducción de CYP1A2	Vigilar respuesta clínica si se administran juntos

<b>Quetiapina</b>	Disminución de niveles de quetiapina Aumento de niveles séricos de carbamazepina	Inducción del metabolismo de quetiapina	Vigilar si se requiere aumentar la dosis de quetiapina.
<b>Risperidona</b>	Disminución de niveles de risperidona	Inducción del metabolismo de risperidona	Agravación de los síntomas psicóticos. Aumentar dosis de risperidona.
<b>Ziprasidona</b>	Disminución de niveles de risperidona	Inducción de CYP3A4	Sin relevancia clínica, con bajas dosis de carbamazepina

**FUENTE:** Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. España. 2005. Págs. 272.

## Anexo N° 5

### Interacciones farmacológicas entre el valproato y los antipsicóticos

<b>Medicamento Antipsicótico</b>	<b>Efecto</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Consecuencias y recomendaciones</b>
<b>Clozapina</b>	Disminución de niveles séricos de clozapina	Desconocido	La situación no está clara. Hay casos de uso conjunto con éxito, pero hay referencias que aconsejan vigilar la asociación.
<b>Risperidona</b>	Aunque la risperidona no parece alterar la farmacocinética del valproato de sodio o ácido valproico, hay casos descritos de aumento y disminución de niveles los niveles de valproato.	Desconocido	Algún caso aislado de edema agudo generalizado. No es preciso adoptar precauciones especiales con su uso conjunto.

**FUENTE:** Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. 1era Ed. España. 2005. Págs. 294 - 295.